

# Genetsko savjetovanje i testiranje nasljednoga kolorektalnog karcinoma

---

**Todorić, Zrinka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:055637>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Zrinka Todić**

**Genetsko savjetovanje i testiranje  
nasljednoga kolorektalnog karcinoma**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Zrinka Todić**

**Genetsko savjetovanje i testiranje  
nasljednoga kolorektalnog karcinoma**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv.prof. Tamare Nikuševe Martić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./17.

Diplomski rad izrađen je u Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Tamara Nikuševa Martić

## **POPIS KRATICA**

*AFAP*- atenuirana familijarna adenomatozna polipoza (attenuated familial adenomatous polyposis)

*CC*- kolorektalni karcinom (colorectal carcinoma)

*FAP*- familijarna adenomatozna polipoza (familial adenomatous polyposis)

*HHT*- nasljedna hemoragična teleangiektazija (hereditary hemorrhagic polyposis)

*HPS*- hiperplastični polipozni sindrom (hyperplastic polypous syndrome)

*HNPCC*- hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (hereditary nonpolypous colorectal carcinoma)

*IHC*- imunohistokemijski test (immunohistochemical staining)

*JPS*- juvenilni polipozni sindrom (juvenile polypos syndrome)

*MAP*- MUTYH povezana polipoza (MUTYH-associates polyposis)

*MSI*- test mikrosatelitne nestabilnosti (microsatellite instability)

*PJS*- Peutz- Jeghersov sindrom (Peutz-Jeghers syndrome)

*PHTS*- PTEN hamartozni tumorski sindrom (PTEN hamartoma tumor syndrome)

*TNM*- tumor, nodus, čvor (tumor, node, metastasis)

## **SADRŽAJ**

- 1. Kolorektalni karcinom**
- 2. Podjela nasljednih kolorektalnih karcinoma**
  - 2.1. Hamartomi**
  - 2.2. Adenomatozni**
  - 2.3. Obiteljski miješani polipozni sindrom**
  - 2.4. Napolipozni**
- 3. Raprava**
- 4. Zaključak**
- 5. Zahvale**
- 6. Popis literature**
- 7. Životopis**

## SAŽETAK

U ovom radu prikazan je pristup pri genetskom savjetovanju i testiranju nasljednih kolorektalnih karcinoma. Nasljedni kolorektalni karcinomi dijele se na polipozne i nepolipozne. Polipozni se histološki dijele na hamartome, adenomatozne kolorektalne karcinome i miješane. Unutar hamartoma ubrajaju se juvenilni polipozni sindrom (JPS), Peutz-Jeghersov sindrom (PJS), hiperplastični polipozni sindrom (HPS) i PTEN hamartozni tumorski sindrom (PHTS). Adenomatozni kolorektalni karcinomi obuhvaćaju familijarnu adenomatoznu polipozu (FAP) koja se očituje kao Gardnerov i Turcotov sindrom, atenuirana familijarna adenomatozna polipoza (AFAP) te MUTYH-povezana polipoza (MAP). Miješani polipozni sindrom obuhvaća kliničku sliku koja je mješavina različitih vrsta polipa. Nepolipozni kolorektalni karcinom odnosi se na sindrom nepolipoznog karcinoma debelog crijeva (HNPCC) koji se može manifestirati kao, znatno rjeđe, sindrom urođenih ravnih adenoma i znatno češće kao urođeni nepolipozni kolorektalni karcinom koji se očituje kao Lynch I i II. Genetsko testiranje, a prema tome i savjetovanje, omogućeno je u gotovo svakom od navedenih sindroma i zasigurno će činiti normativ u budućem kliničkom pristupu.

## **SUMMARY**

In this paper we will show how genetic counselling and testing is done in hereditary colorectal carcinomas. Hereditary colorectal carcinomas can be divided into polypous and non-polypous. Polypous carcinomas can be histologically divided into juvenile polyposis syndrome (JPS), Peutz-Jeghers syndrome (PJS), hyperplastic polyposis syndrome (HPS), and PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). Adenomatous colorectal carcinomas include familial adenomatous polyposis (FAP), which can be divided into Gardner and Turcot syndromes, attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP), and MUTYH-associated polyposis (MAP). Hereditary mixed polyposis syndrome includes clinical characteristics of both types. Nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC) can be, very rarely, congenital plain adenoma syndrome, or, more often, hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma, which can be presented as Lynch I or Lynch II syndrome. Genetic testing and counselling can be performed in almost every case of the mentioned syndromes and it will be, certainly, presented in everyday clinical practice in future.



Ključne riječi: *AFAP, FAP, Hiperplastični polipozni sindrom, HNPCC, Juvenilni polipozni sindrom, Lynchov sindrom I i II, MAP, miješani polipozni sindrom, Peutz-Jeghersov sindrom, PHTS*

## 1. KOLOREKTALNI KARCINOM

Kolorektalni karcinom čini 90 % malignih tumora debelog crijeva. Epidemiološki podaci pokazuju najučestalije pojavljivanje između 60 i 79 godina, a *manje od 20 %* nastaje u mlađih od 50 godina. Važnost pojavljivanja u osoba mlađih od 50 godina jest u tome što se pojavljuje unutar *prekanceroznog stanja* poput upalnih zdjeličnih bolesti ili nekog od nasljednih oblika karcinoma. [1] Etiologija nije u potpunosti poznata, no smatra se da se radi o međuodnosu nasljednih i faktora okoliša. Takvi tumori čine ukupno 10-15 % kolorektalnih karcinoma. [4] Od faktora okoliša to su *prehrambene navike*, a rizični čimbenici za razvitak kolorektalnog karcinoma su *starija životna dob* i *prethodno operirani kolorektalni karcinomi*. Unutar rizičnih čimbenika ubrajaju se i *nasljedni faktori*, koji obuhvaćaju već spomenute nasljedne oblike karcinoma, a takvi oblici čine 3-5 % svih kolorektalnih karcinoma. [4] Temin „familijaran“ odnosi se na one pojedince koji imaju klinički zamjetan povećani rizik obolijevanja od kolorektalnog karcinoma (relativni rizik >3) koji opravdava praćenje kolonoskopijom. Takvi pojedinci imaju jednog rođaka u prvom koljenu s ranom pojavom kolorektalnog karcinoma (<50 godina ) ili dva rođaka oboljela od kolorektalnog karcinoma u bilo kojoj dobi. [4] Osobni rizični čimbenici jesu *upalne crijevne bolesti*. Patogeneza kolorektalnog karcinoma upućuje na *adenomsko-karcinomski slijed*, tj. uočeno je da najveći broj karcinoma nastaje iz adenoma. U prilog tome govori anatomska rasprostranjenost adenoma koja je gotovo istovjetna onoj karcinoma, visoka prevalencija adenoma u populaciji u kojoj je uočena visoka prevalencija karcinoma i obrnuto te vršak pojavnosti adenoma koji nekoliko godina prethodi vršku pojavnosti karcinoma. Također, prilikom operativnog pristupa karcinomu u ranom stadiju, često se nađu ostatci adenoma, kao i uočeno znatno smanjenje pojavnosti kolorektalnih karcinoma u pacijenata koji su praćeni zbog adenoma. U nasljednim oblicima, uočena je direktna povezanost povećanja broja adenoma s vjerojatnošću nastanka karcinoma, koja se penje na 100 % u familijarnoj adenomatnoznjoj polipozi, ukoliko se ranije terapijski ne intervenira. [1]

Gledajući s patološkoanatomskog aspekta, 50 % karcinoma nastaje u rektumu i sigmoidnom kolonu, 20 % u cekumu i ascedentnom kolonu, a po 15 % u transverzalnom i descendentnom kolonu. Makroskopski, desnostrani karcinomi najčešće

imaju polipozan izgled i otkrivaju se u uznapredovalom stadiju, a lijevostrani su često prstenasta izgleda i ranije daju simptome pa se i češće ranije otkrivaju. Mikroskopski, riječ je o adenokarcinomima koji po stupnju diferencijacije mogu biti slabo i dobro diferencirani. Svi kolorektalni karcinomi šire se izravno kroz crijevnu stijenku i metastatski kroz limfne i krvne žile. U uznapredovalim stadijima, mogu se širiti izravno po peritoneju, što se naziva *karcinomatosa peritoneja* te metastatski po cijelom tijelu, najčešće u jetru i pluća. [1]

Klinička slika je neupadljiva; većina pacijenata dugo je asimptomatska. Kada se jave, simptomi desnostranog karcinoma su umor, slabost i sideropenična anemija, a lijevostranog promjene u defekaciji koje se očituju kao izmjena opstipacije i dijareje uz grčevite bolove u donjem dijelu trbuha i anemiju. U muškaraca starijih od 65 godina, uz dijagnosticiranu sideropeničnu anemiju uz normalnu prehranu, uvijek treba isključiti kolorektalni karcinom. Uznapredovali simptomi su gubitak tjelesne mase, povišena temperatura i malaksalost. Najvažniji prognostički kriterij jest proširenje tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze te se stadij određuje prema TNM i Dukesovoj klasifikaciji. U postoperativnom praćenju koristi se karcinoembrionalni antigen (CEA) i CA19-9 u serumu. Porast navedenih tumorskih biljega upućuje na recidiv ili metastaze. Zbog ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u populaciji, preporučuje se jednom godišnje testirati stolicu na okultno krvarenje, a u starijih od 50 godina, svakih 3 do 5 godina napraviti kolonoskopiju. [1]

## **2. PODJELA NASLJEDNIH KOLOREKTALNIH KARCINOMA**

Nasljedni kolorektalni karcinomi dijele se na *polipozne* i *nepolipozne*. *Polipozni* se obzirom na histološki tip dijele na 3 skupine; *hamartome* i *adenomatozne* karcinome te *miješani* polipozni sindrom. *Hamartomi* obuhvaćaju juvenilni polipozni sindrom (JPS), Peutz-Jeghers sindrom (PJS), hiperplastični polipozni sindrom (HPS) i PTEN hamartozni tumorski sindrom. Unutar *adenomatoznih* ubrajaju se familijarna adenomatozna polipoza (FAP) koja se može očitovati i kao Gardnerov i Turcotov sindrom, atenuirana familijarna adenomatozna polipoza (AFAP) te MUTYH povezana polipoza (MAP). *Miješani* polipozni sindrom obuhvaća one slučajeve koje imaju

komponente hamartoma i adenomatoznog karcinoma, a nemaju jasno izražene karakteristike nekog od navedenih sindroma. *Nepolipozni* kolorektalni karcinomi odnose se na sindrom obiteljskoga nepolipoznog karcinoma debelog crijeva, a obuhvaćaju sindrom urođenih ravnih adenoma i urođeni nepolipozni kolorektalni karcinom koji se očituje kao Lynch I i Lynch II. [1, 2]

## 2.1. HAMARTOMI

Polipozni nasljedni kolorektalni karcinomi dijele se na hamartome, adenomatozne nasljedne kolorektalne karcinome i obiteljski miješani polipozni sindrom. *Juvenilni polipozni sindrom (JPS)* nasljeđuje se autosomno dominantno, a fenotipski se očituje kao juvenilni polipozni sindrom (JPS) ili juvenilni polipozni/nasljedni hemoragički teleangiektazija sindrom (JPS/HHT). Klinička slika uključuje anemiju, rektalno krvarenje, prolaps rektalnog polipa, više od jednoga juvenilnog polipa i jedan ili više juvenilnih polipa sa pozitivnom obiteljskom anamnezom na JPS. Dijagnoza se postavlja ukoliko je zadovoljen jedan od idućih kriterija:  $\geq 5$  juvenilnih polipa u kolorektumu, multipli juvenilni polipi prisutni u cijelom gastrointestinalnom sustavu te bilo koji broj juvenilnih polipa uz pozitivnu obiteljsku anamnezu na JPS. [6] Ukoliko klinička slika nije jasna, predloženo je genetsko testiranje. Kod pacijenata s JPS-om traži se identifikacija heterozigotne patogene varijante *SMAD4* ili *BMPRIA* gena koja potvrđuje dijagnozu. U jednoj studiji, točkaste mutacije nađene su kod 40.1 % pacijenata, a uključivale su 21.6 % *SMAD4* mutacije i 18.5 % *BMPRIA* mutacije. Velike mutacije nađene su u 8.7 % pacijenata, a uključivale su 4.6 % *SMAD4* delecije i 4.1 % *BMPRIA* delecije. Vjerojatnost pronalaska *SMAD4* (26.8 %) mutacije bila je približno jednaka mutaciji *BMPRIA* (23.7 %) kad su se radile obje vrste testiranja. Ipak, genetskim testiranjem utvrdit će se mutacije u samo 50 % pacijenata s kliničkom slikom JPS-a, stoga se ne može koristiti kao isključni kriterij pri postavljanju dijagnoze kod pacijenata koji ne zadovoljavaju kliničke kriterije za JPS. [2] Genetskim savjetovanjem pacijentu se može reći da približno trećina osoba s JPS ima roditelja s istom bolešću, što bi značilo da je kod dvije trećine prisutna *de novo* mutacija. Kod takvih postoji mogućnost genetskog testiranja za roditelje radi dokazivanja mozaicizma ili zbog postojanja mutiranog gena među srodnicima. Ukoliko je jedan roditelj nositelj, šanse za brata ili

sestru oboljelog da je nositelj mutiranog gena iznosi 50 %. Dijete također ima 50 % vjerojatnost nasljeđivanja mutiranog gena i povećanu vjerojatnost razvitka JPS. [6]

*Peutz-Jeghersov sindrom* također se nasljeđuje autosomno dominantno, a manifestira se polipima na tankom crijevu (100%), kolonu (30%) i želudcu (25%). Uz polipe, dolazi do pigmentacije usana, usne sluznice, genitalija, dlanova i stopala te povećane vjerojatnosti pojavljivanja tumora gušterače, dojke, pluća, jajnika i maternice. [1] Simptomi koje uzrokuje uključuju kronično krvarenje koje vodi anemiji, povremene opstrukcije i intususcepciju. Dijagnoza se postavlja na temelju sljedećih kriterija:  $\geq 2$  histološki potvrđena PJS polipa, bilo koji broj polipa u osoba koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, mukokutana pigmentacija u osoba koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu ili PJS u bliskog rođaka ili bilo koji broj polipa u osoba s karakterističnim mukokutanim pigmentacijama. [6] Genetskim testiranjem može se naći heterozigotna patološka varijanta u *STK11* genu. U jednoj studiji, dokazana je mutacija gena u 85 % pacijenata koji su zadovoljili kliničke kriterije postavljanja dijagnoze. Od toga je 63.6 % točkastih mutacija, a 21.2 % velikih delecija. To upućuje na malu vjerojatnost postojanja još jednog gena koji bi bio odgovoran za pojavu JPS-a. Ipak, u nekim obiteljima nije bilo moguće dokazati mutaciju *STK11* gena. Stoga se genetskim testiranjem, ukoliko je negativan rezultat, ne može isključiti dijagnoza JPS-a, ali ukoliko postoji mutacija *STK11* gena kod pacijenata koji imaju kliničke kriterije za dijagnozu JPS-a, mutacija će biti identificirana. [2] Unutar genetskog savjetovanja pacijentu se može reći da vjerojatnost da dijete oboli, ukoliko je jedan roditelj nositelj mutiranog gena iznosi 50 %. Ipak, približno 45 % osoba s PJS ima negativnu obiteljsku anamnezu te se radi o *de novo* mutaciji. U nositelja mutiranog gena, postoji mogućnost preimplantacijske dijagnostike. [6]

*Hiperplastični polipozni sindrom* rijetka je bolest koju karakteriziraju multipli ili veliki hiperplastični polipi. Premda točan gen još nije pronađen, smatra se da se radi o nasljednom sindromu. Pri dijagnosticiranju, koje je isključivo na temelju kliničke slike, koriste se kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije, a to su:  $\geq 5$  hiperplastičnih polipa proksimalnije od sigmoidnog kolona od kojih je jedan veći od jedan centimetar ili  $>30$  hiperplastičnih polipa bilo gdje u kolonu. [2] Neki autori, s druge strane, smatraju da je

time dio pacijenata neprepoznat te preporučuju ove kriterije:  $\geq 20$  hiperplastičnih polipa po kolonu,  $\geq 5$  proksimalnije od sigmoidnog kolona, )  $\geq 2$  barem 10 mm velika hiperplastična polipa ili bilo koji broj hiperplastičnih polipa u osobe koja ima srodnika u prvom koljenu s HPS-om. Uočeno je da su osobe s HPS-om pod 40 % većim rizikom razvoja kolorektalnog karcinoma u odnosu na opću populaciju. [7] Obzirom da mutacija gena koja bi uzrokovala HPS još nije identificirana, jasno da genetsko savjetovanje i testiranje nije moguće, stoga su preporuke uključivanje pacijenata s HPS-om u kliničke studije s nastojanjem identifikacije mutiranog gena. [2]

*PTEN hamartozni tumorski sindrom* uključuje Cowdenov i Bannayan Ruvalcaba Riley sindrome, nasljeđuje se autosomno dominantno, a radi se o mutaciji *PTEN gena*. Za sada nema snažnog dokaza koji bi govorio u prilog povezanosti povećanog rizika obolijevanja od kolorektalnog karcinoma kod pacijenata s PHTS, no u jednoj studiji, kolonoskopijom su pronađeni polipi u 70-80 % pacijenata. Ipak, dokazana je mutacija *PTEN gena* kod 50 % oboljelih od CS. Smatra se da je u genetskom testiranju dovoljno sekvenciranje mutacije *PTEN gena* jer mutacija promotorske regije ili velike mutacije čine svega 2-3 % ukupnih mutacija. To govori u prilog vjerojatnosti postojanja nekih drugih gena koji su odgovorni za pojavljivanje bolesti u pojedinim CS slučajevima, nemogućnosti detektiranja promjena koje su odgovorne za inaktivaciju gena ili nepostojanju dovoljno jasnih kriterija, obzirom da su pojedine značajke ovog oboljenja, poput fibrocističnih promjena u dojci, čvorova na štitnjači ili endometrijskih fibroida relativno često prisutni u općoj populaciji. Negativan rezultat nakon genetskog testiranja ne može isključiti dijagnozu PHTS. [2] U genetskom savjetovanju pacijentu treba reći da 55-90 % oboljelih od Cowdenova sindroma ima roditelja s istom bolešću, no često se dogodi da ona ostane neprepoznata. Zbog toga je teško reći pravi razmjer obiteljske povezanosti u oboljelih u tzv. jednostavnim slučajevima (bez obiteljske anamneze koja bi jasno upućivala na uzajamnu povezanost) i obiteljskih slučajeva ( $\geq 2$  oboljela u obitelji). Zbog navedenih razloga, ali i zbog eventualne rane smrti pogođenog roditelja, tj. prije pojave simptoma ili zbog kasne pojave bolesti kod roditelja, često dolazi do neprepoznavanja bolesti. Roditeljima se može ponuditi genetsko testiranje radi identifikacije ranije neprepoznatog *PTEN-a*. Ukoliko roditelj ima patološku varijantu gena, vjerojatnost za nasljeđivanje takvog gena u brata ili sestre oboljelog iznosi 50 %.

Ako roditelj nema mutirani gen, vjerojatnost obolijevanja za brata ili sestru oboljelog minimalna je zbog izrazito rijetkoga mozaičnog načina nasljeđivanja. Ukoliko je genetski status roditelja nepoznat, a imaju >30 godina, šansa za obolijevanje brata ili sestre također je minimalna jer penetrantnost *PTEN* gena iznosi 99 %. Svako dijete oboljelog ima 50 % vjerojatnosti nasljeđivanja mutiranog gena. Testiranje srodnika koji su pod povećanim rizikom preporuča se u asimptomatskim slučajevima zbog identifikacije mutiranog gena što se odnosi i na maloljetnike. Oboljelima od PHTS-a ili nositeljima povećanog rizika preporuča se genetsko savjetovanje prije planiranja obitelji. [6]

## 2.2. ADENOMATOZNI

*Familijarna adenomatozna polipoza (FAP)* najčešći je polipozni sindrom. Nasljeđuje se autosomno dominantno, a karakterizira ga inaktivacija tumor supresor gena *APC*. [2] Jednako pogađa oba spola, a bolest počinje u tinejdžerskim godinama kada pacijenti razviju >100 polipa prostranjenih kroz cijeli kolorektum. Polovica pacijenata razvije polipe prije petnaeste godine, a >95 % do trideset i pete. [5] Broj polipa može doseći nekoliko tisuća, a za postavljanje dijagnoze potrebno je najmanje 100 polipa. Adenomi se počinju razvijati već od desete godine života, a ukoliko se operativno ne odstrane, vjerojatnost nastanka karcinoma s 40 godina iznosi 100 %. Zbog toga se u pacijenata s FAP-om u dobi između 20 i 25 godina radi profilaktična kolektomija. [1] Osim kolorektalnih polipa, pacijenti često razvijaju polipozu i na drugim organima, poput adenomatoze tankog crijeva i želudca te kutane lezije (lipomi, fibromi, sebacealne i epidermoidne ciste). Osim toga, često se pojavljuju dezmoidni tumori, osteomi, dentalne abnormalnosti i nazofaringealni angiofibromi. U oboljelih od FAP-a može doći do razvitka hepatoblastoma i maligniteta gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava, štitnjače, bilijarnog sustava, gušterače i mozga. [5] Dvije su inačice FAP-a koje karakteriziraju ekstrakolonalne manifestacije polipa; *Gardnerov* i *Turcotov sindrom*. *Gardnerov sindrom* nasljeđuje se također autosomno dominantno, a osim kolorektalnih polipa, karakteriziraju ga osteomi mandibule, lubanje i dugih kostiju, epidermalne ciste i fibromatoza mekih tkiva. *Turcotov sindrom* nasljeđuje se autosomno recesivno, a uz adenomatoznu polipozu kolona, pojavljuju se tumori središnjega živčanog sustava,

osobito gliomi. [1] Mutacija *APC gena* pristuna je u 48-80 % pacijenata s polipozom. Zanimljivo je pritom istaknuti da je mutacija gena direktno povezana s brojem polipa. Naime, mutacija *APC gena* prisutna je u približno trećine pacijenata <100 adenoma te gotovo dvije trećine pacijenata s >100 adenoma. Smatra se da bi se trebala raditi dvostruka analiza zbog toga što 7.5-17 % ima i bialelsku mutaciju *MUTYH gena*. [2] U genetskom savjetovanju, pacijentu treba reći da u većini slučajeva oboljeli ima roditelja s *APC* mutacijom, a u 20-25 % slučajeva radi se o de novo mutaciji. Preporuča se provesti genetsko testiranje kod roditelja oboljelih ukoliko je poznata točna mutacija *APC gena* kod oboljelog ili ukoliko genetsko testiranje kod oboljelog nije moguće napraviti, a ima jasnu manifestaciju bolesti. Ukoliko se mutacija ne može naći kod roditelja, vjerojatno se radi o de novo mutaciji kod oboljelog ili mozaicizmu. Obiteljska anamneza može se činiti neupadljiva, a razlozi mogu biti neprepoznati slučajevi, rana smrt roditelja prije pojave simptoma ili kasna pojava bolesti kod roditelja. Zbog navedenih slučajeva te dokazivanja negativne obiteljske anamneze, nužno je provesti genetsko testiranje. Ukoliko roditelj ima mutirani gen, vjerojatnost za nasljeđivanje istog kod brata ili sestre oboljelog iznosi 50 %. Ukoliko roditelj nema mutirani gen, vjerojatnost oboljenja kod brata ili sestre blago je povećana nego u općoj populaciji zbog mogućeg mozaicizma, no ipak iznosi <1 %. Zbog toga je nužno ponuditi genetsko testiranje i u osoba s de novo mutacijom. Svako dijete oboljelog ima 50 % vjerojatnost nasljeđivanja mutiranog gena. Srodnici su pod povećanim rizikom ukoliko je roditelj oboljelog nositelj mutiranog gena, stoga im treba ponuditi genetsko testiranje. Oboljelom ili osobi pod povećanim rizikom treba ponuditi mogućnost genetskog savjetovanja prije planiranja obitelji. [5] Osobe koje su pod povećanim rizikom, dakle, srodnici u prvom koljenu, trebali bi provesti skrining između 10. i 12.-e godine. Ukoliko se genetsko testiranje ne može provesti, preporuča se sigmoidoskopija, počevši s 12 godina. Nakon navršene 50.-e godine, skrining se provodi kao u općoj populaciji. [5]

*Atenuirana FAP* blaža je verzija familijarne adenomatozne polipoze, a odnosi se na pacijente koji imaju 10-99 adenoma. Nasljeđuje se autosomno dominantno, a uzrokovana je mutacijom na *APC genu* ili *bialelskom mutacijom MUTYH gena*. Istraživanja su pokazala da podjednak postotak oboljelih ima mutaciju *APC* i *MUTYH* gena, a klinička slika gotovo je istovjetna. [2] Također, klinička manifestacija bolesti



nastupa 12 godina kasnije nego kod klasičnog oblika bolesti. Kod nekih pacijenata uočena je pletora gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava. Genetsko testiranje i savjetovanje istovjetno je onom kod FAP-a, no pri skriningu endoskopskim metodama, preporuča se kolonoskopija. [5] Posebna vrsta mutacije, *APC I1307K* javlja se kod Aškenazi Židova. Naime, pronađena je kod 6 % Aškenazi populacije i povezana je s dvostruko većom vjerojatnosti pojavljivanja kolorektalnog karcinoma. [5]

*MUTYH*-povezana polipoza (MAP) uzrokovana je bialelnom mutacijom *MUTYH* gena. Radi se o jedinom polipoznom sindromu koji se nasljeđuje recesivno. Klinička slika je varijabilna; većina pacijenata ima atenuiranu polipozu, no kod nekih se pojavljuje klasična polipoza koja se ne može razlikovati od FAP-a. U određenog broja pacijenata pojavljuje se karcinom kolona bez polipoze što diferencijalnodijagnostički vodi poklapanju s Lynchovim sindromom. Studije su pokazale da 5-22 % pacijenata s 3-100 adenoma i 7.5-17 % s >100 adenoma ima *bialelnu MUTYH* mutaciju. [2] Roditelji oboljelog od MAP-a obligatni su heterozigoti, dakle, nositelji mutiranog gena. Heterozigotni srodnici imaju dva ili tri puta povećan rizik za kasnu pojavu bolesti. Braća i sestre oboljelih imaju 25 % šanse nasljeđivanja mutiranog gena i 50 % šanse da su nositelji mutacije. Potomci oboljelog obligatni su heterozigoti za *MUTYH* mutaciju, ukoliko partner nije nositelj patološke varijante gena. Obzirom da se patološka varijanta nalazi u 1-2 % populacije, potomci nositelja jedne ili dvije *MUTYH* patogene varijante imaju vjerojatnost nasljeđivanja dviju patoloških varijanti 0.5-1 %. Braća ili sestre roditelja oboljelog, imaju vjerojatnost 50 % biti nositelji mutiranog gena. [6] Genetsko testiranje može se ponuditi braći ili sestrama oboljelih, obzirom da se radi o recesivnom nasljeđivanju. Vjerojatnost nasljeđivanja bialelnoga mutiranog *MUTYH* gena iznosi 25 %. Testiranje se treba ponuditi i partneru, obzirom na veliku vjerojatnost nošenja bialelske mutacije u populaciji. Ukoliko partner nema mutaciju, sva djeca bit će nositelji pa bi trebali biti svjesni rizika za potomstvo. Ukoliko partner ima mutaciju, vjerojatnost za nošenje bialelne mutacije i razvijanje MAP-a za svako dijete iznosi 50 %. Takav način nasljeđivanja može stvoriti dojam „*pseudodominantnog*“ načina nasljeđivanja, obzirom da će 50 % djece naslijediti mutaciju. [2]

Genetsko testiranje FAP, AFAP i MAP u nejasnim slučajevima potrebno je kada diferencijalnodijagnostički nije lako donijeti odluku radi li se o pacijentima s FAP ili MAP zbog visokog postotka de novo APC mutacija, visokog postotka nositelja MUTYH mutacija koje dovode do pomisli o pseudodominantnom načinu nasljeđivanja te ekstrakolonalne manifestacije tumora povezanih s FAP-m. Za pacijente koji imaju >10 adenomatoznih polipa, genetsko testiranje treba uključiti mutaciju za APC i MUTYH gene. To je osobito važno zbog različitog načina nasljeđivanja APC (autosomno dominantno) i MUTYH ( autosomno recesivno) gena jer će na različit način utjecati na djecu i braću ili sestre pogođenog. Ukoliko je uočeno da u obitelji postoji vertikalna transmisija, testiranje treba započeti s APC genom. Ako je rezultat negativan, testiranje treba nastaviti s MUTYH genom usprkos tome što postoji mogućnost pseudodominantnog nasljeđivanja. Ovakvim pristupom ipak postoji bojazan da se neće otkriti svi nositelji mutiranog gena. Naime 8.3-20 % pacijenata s bialelskom MUTYH mutacijom ima jednu od mutacija koja nije obuhvaćena punim sekvenciranjem. Ipak, puno sekvenciranje je preporučeno ukoliko se započne s APC testiranjem te dvije najčešće MUTYH mutacije koje su negativne, a takva vrsta testiranja prikladna je za neeuropsku populaciju. [2]

### **2.3.OBITELJSKI MIJEŠANI POLIPOZNI SINDROM**

Gen koji uzrokuje obiteljski miješani polipozni sindrom još nije identificiran, no u pacijenata Aškenazi Židova uočena je povezanost s CRAC1 genom. U dvije singapurske obitelji, uočena je povezanost s BMPRIA genom. [2] Pacijenti s HMPS-om imaju kombinaciju juvenilnih, hiperplastičnih i adenomatoznih polipa. Zbog nemogućnosti genetskog testiranja i savjetovanja u pacijenata s obiteljskim miješanim polipoznim sindromom, preporuča se uključiti ih u kliničke studije zbog identifikacije mutiranog gena. [2]

### **2.4.NEPOLIPOZNI**

Nepolipozni nasljedni kolorektalni karcinom obuhvaća *sindrom obiteljskoga nepolipoznoga kolorektalnog karcinoma* (HNPCC) u koji se ubrajaju sindrom urođenih ravnih adenoma i urođeni nepolipozni kolorektalni karcinom.

*Sindrom urođenih ravnih adenoma* nasljeđuje se autosomno dominantno, a karakteriziran je pojavom ravnih adenoma, dakle, adenoma koji su u razini sluznice, uglavnom u desnom kolonu. Kolorektalni karcinom u pacijenata nastaje u kasnijoj dobi u usporedbi s pacijentima koji imaju FAP ili Lynchov sindrom. [1]

Za razliku od FAP, u kojoj karcinom nastaje iz polipoze, u *HNPCC* radi se o jednoj kolorektalnoj leziji. HNPCC čini 1-3 % svih kolorektalnih karcinoma. [5] Također se nasljeđuje autosomno dominantno, a nastaje zbog mutacije mismatch gena tj. gena za popravak pogrešno sparenih baza, što se očituje mikrosatelitnom nestabilnošću. [1] Kriteriji za postavljanje uopće dijagnoze familijarnog oblika kolorektalnog karcinoma dati su u tablici 1. (**TABLICA 1**, izvor 4)

---

**Tablica 1 Kriteriji za FCC**

- |  |
|--|
| 1 Srodnik u prvom koljenu s CC prije 50 godina                           |
| 2 2 Srodnika u prvom koljenu bilo koje dobi s dijagnosticiranim CC       |
| 3 2 Srodnika u prvom koljenu <70 godina s dijagnosticiranim CC           |
| 4 2 Srodnika u prvom koljenu >70 godina s dijagnosticiranim CC           |
| 5 3 Srodnika u prvom koljenu ili u drugom koljenu s dijagnosticiranim CC |

Za postavljanje dijagnoze HNPCC koriste se Amsterdamski kriteriji I, no obzirom da su liječnici smatrali da su prestriktni, osobito za kliničku primjenu, doneseni su Amsterdamski kriteriji II. [5] (**TABLICA 2**, izvor 4)

---

**Tablica 2 Amsterdamski kriteriji I i II za dijagnosticiranje HNPCC****AMSTERDAMSKI KRITERIJI I**

- |   |
|---|
| 1 $\geq 3$ srodnika koji imaju histološki verificiranim CC, a jedan od njih je srodnik u prvom koljenu drugoj dvojici: FAP treba isključiti |
| 2 CC u barem dvije generacije   |
| 3 $\geq 1$ CC dijagnosticiran prije 50 godina   |

**AMSTERDAMSKI KRITERIJI II**

- |   |
|---|
| 1 $\geq 3$ srodnika s histološki verificiranim HNPCC- povezanim tumorom (CC, ca endometrija, tankog crijeva, uretera ili bubrežne nakapnice) od kojih je jedan srodnik u prvom koljenu drugoj dvojici: FAP treba isključiti |
| 2 CC u barem dvije generacije   |
| 3 $\geq 1$ tumora dijagnosticirana prije 50 godina  |
-

Vjerojatnost razvitka kolorektalnog karcinoma u osoba s mutacijom gena za *HNPCC* iznosi 80 %, sa medijanom postavljanja dijagnoze s 44 godine. Većina karcinoma nalazi se na desnostranom kolonu, dakle, proksimalnije od splenične fleksure, dok se samo 23-32 % sporadičnih kolorektalnih karcinoma nalazi desnostrano. [5] Uočeno je i sinkrono ili metakrono pojavljivanje kolorektalnog karcinoma u 45 % pacijenata unutar 10 godina. [5] Pacijenti s *HNPCC-om* i njihovi članovi obitelji pod povećanim su rizikom od nastanka drugih tumora, najviše karcinoma endometrija i ovarija. Osim toga, uočena je povećana učestalost karcinoma prijelaznog epitela uretera i bubrežne nakapnice te adenokarcinoma želudca, tankog crijeva, jajnika i žučnog sustava. Jedina klinička manifestacija *HNPCC* jesu mrlje boje bijele kave, tumori sebacealnih žlijezda i keratoakantomi. [5] Najčešći nasljedni oblik kolorektalnog karcinoma unutar sindroma jest *Lynchov sindrom*, a ujedno i najčešća manifestacija *HNPCC*. [2] *Lynchov sindrom tip 1* manifestira se kao karcinom kolona, a obično se pojavljuje desnostrano i u četrdesetim godinama. *Lynchov sindrom tip 2* pojavljuje se kao kolorektalni karcinom uz koji se pojavljuju karcinomi drugih organa, osobito maternice, mokraćovoda, bubrežne nakapnice, želudca, tankog crijeva, jajnika, gušterače i žučnih puteva. [1]

Prije genetskog testiranja za familijarne oblike kolorektalnog karcinoma, pacijenti trebaju ići na genetsko savjetovanje koje uključuje: prikupljanje podataka iz osobne anamneze i obiteljske unatrag tri generacije, zatim edukaciju o bolesti i riziku od obolijevanja od karcinoma ukoliko je genetsko testiranje pozitivno te preporučen skrining i način nasljeđivanja bolesti. Uz to, treba se voditi računa o psihosocijalnom statusu pacijenta zbog javljanja osjećaja krivnje, srama, distresa i stigmatizacije. Pacijenti trebaju potpisati adekvatan informirani pristanak koji treba sadržavati moguće rizike, pogodnosti, ograničenja i alternative genetskom istraživanju, također moraju biti upoznati sa značenjem pozitivnog ili negativnog testa te akcijama koje se nakon testiranja mogu poduzeti. Priopćavanje rezultata daje mogućnost rasprave i konkretnog značenja rezultata. Na kraju, savjetovatelj je dužan dati pismo u kojem su otkriveni rezultati testiranja i biti dostupan za dodatna pojašnjenja. (**TABLICA 3**, izvor 5) [5]

**Tablica 3 Potencijalne posljedice testiranja za HCC****Ukoliko je rezultat genetske analize pozitivan (detektirana mutacija gena koji uzrokuje bolest)****Pozitivne posljedice**

1 Otklanjanje neizvjesnosti

2 Rano otkrivanje polipa i prevencija karcinoma

3 Veća mogućnost planiranja budućnosti, uključujući planiranje obitelji i karijere

4 Povećana suradljivost pri skriningu kolonoskopijom/preživljenje

5 Veća mogućnost odabira operacije ili pristupa liječenju

**Negativne posljedice**

1 Psihološki distres, uključujući anksioznost, depresiju, ljutnju ili poricanje

2 Promjene u obiteljskoj psihosocijalnoj dinamici

3 Stigmatizacija

4 Povećan strah od operacije ili smrti

5 50 %-tni rizik nasljeđivanja bolesti u djece

6 Krivnja/briga za djecu

7 Briga o genetskoj diskriminaciji- osiguranje i zapošljivost

8 Operacija kolona i moguće promjene u načinu života

**Ukoliko je rezultat genetskog testiranja negativan ( potvrđena odsutnost mutacije gena koji uzrokuje bolest)****Pozitivne posljedice**

1 Otklanjanje neizvjesnosti

2 Djeca nemaju rizik obolijevanja

3 Manje pretraga i manji trošak

4 Bolje zdravstveno osiguranje

**Negativne posljedice**

1 Krivnja zbog preživljenja (krivnja zbog nepogođenosti, dok su drugi članovi obitelji pogođeni)

2 Promjene u obiteljskoj psihosocijalnoj dinamici

**Ukoliko je rezultat neisključiv (nije nađena obiteljska mutacija ili varijanta nepoznatnog značaja)****Negativne posljedice**

1 Lažna osjetljivost ili sigurnost

2 Neisključivost rizika za bolest

3 Potreba za daljnjim skriningom

4 Zbunjenost/anksioznost

Lynchov sindrom nastaje zbog mutacije jednog od četiri gena: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*. Testiranje za Lynchov sindrom kompliciranije je nego za većinu drugih tumora uzrokovanih genetskim sindromima zbog genetske heterogenosti te zbog toga postoji mogućnost dvaju skrining testova koji se mogu raditi na tumorskom uzorku prije genetskog testiranja. [2] Skrining testovi koji se koriste na tumorskom uzorku uključuju test mikrosatelitne nestabilnosti i imunohistokemijsko bojenje za četiri mismatch popravka proteina. [2]

*Test mikrosatelitne nestabilnosti* odnosi se na repetitivne DNA sekvence koje imaju sklonost povećanju ili smanjenju u broju ponavljanja kada mismatch geni popravljajući ne funkcioniraju. Poznato je da se mikrosatelitna nestabilnost pojavljuje u pacijenata s Lynchovim sindromom. Kao kriterij, MSI procjenjuje dužinu  $\geq 5$  mikrosatelita uzimajući tumorsku DNA te je uspoređujući s normalnom DNA. *MSI- visoki tumori* definirani su kao oni koji imaju promjene u dužini barem dvije od pet ( $>20\%$ ) mikrosatelita u tumorskoj DNA u odnosu na normalnu DNA. *MSI- niski tumori* oni su koji imaju promjenu u dužini jedne od pet (manje od  $20\%$ ) mikrosatelita. Mikrosatelitno stabilni tumori oni su koji nemaju promjenu u dužini mikrosatelita. [2] MSI tumorska analiza dovela je do donošenja *Bethesda kriterija*. [5] (TABLICA 4, izvor 4)

---

**Tablica 4 Revidirani Bethesda kriteriji**

**1** Pacijent s CC prije 50 godina

**2** Pacijent sa sinkronim ili metakronim CC ili tumorom endometrija, želudca, tankog crijeva, uretre, žučnih puteva, bubrežne nakapnice, gušterače, jajnika ili mozga

**3** Pacijent s CC i srodnikom u prvom koljenu s CC ili jednim od navedenih tumora prije 50 godina

**4** Pacijent s CC i  $>2$  srodnika u prvom ili drugom koljenu s CC ili jednim od navedenih tumora dijagnosticiranih prije 50 godina

---

*Test imunohistokemijskog bojenja* za četiri mismatch popravljajući proteina otkriva je li neki od njih prisutan u tumoru. Ukoliko je jedan od *MMR proteina* odsutan u tumorskom tkivu, IHC se smatra abnormalnom. To ukazuje na to da protein nije bio eksprimiran u tumoru zbog mutacije u diobi stanica ili zbog epigenetskog stišavanja. Obzirom da je genetsko testiranje skupo, IHC je vrlo korisna metoda jer smanjuje broj gena koje treba testirati sa svih četiri na jedan ili dva. [2]

Osjetljivost i specifičnost ovih dviju metoda treba se gledati u kontekstu o kojem sindromu je riječ. Većina pacijenata koja ima *MSI- visoki tumor* ( $75\%$ ) ili *abnormalni IHC* ( $88\%$ ) nema Lynchov sindrom. U takvim slučajevima riječ je većinom o hipermetilaciji *MLH1 gena* i posljedičnom nedostatku mismatch popravka. Zbog toga neki smatraju da je pacijente sa sumnjom na Lynchov sindrom opravdano odmah slati na genetsko testiranje, npr. pacijente koji zadovoljavaju *Amsterdamske kriterije I*. Ipak,

treba imati na umu da približno 50 % pacijenata koji zadovoljavaju kriterije, nemaju *MMR gen* koji bi se mogao identificirati, a ovim pristupom bili bi podvrgnuti skupom i nepotrebnom genetskom testiranju. Osjetljivost MSI za pacijente koji imaju mutaciju *MLH1* jest 89 %, a *MSH2* 77 % u onih u kojih se barem tri mononukleotida ponavljaju unutar mikrosatelita koji je testiran. Osjetljivost iznosi približno 80 % za nositelje mutacije gena, a 55 % za one koji imaju *MSH6* mutaciju unutar koje se ponavljaju dva mononukleotida. Specifičnost iznosi 90.2 %. Osjetljivost ICH iznosi 83 % bez obzira koji *MMR gen* se testira, a specifičnost iznosi 88.8 %. Uočena je i korisnost upotrebe obiju metoda obzirom na određeni postotak slučajeva koji se otkrije jednom metodom, a drugom ne. [2]

Genetsko testiranje članova obitelji, u obiteljskim sindromima povezanim s kolorektalnim karcinomom, odnosi se na pozivanje najbližih srodnika oboljelog na genetsko testiranje. Važno je otkriti potencijalne nositelje mutiranog gena zbog drukčijeg pristupa liječenju, ukoliko dođe do kliničke manifestacije bolesti. Svi pacijenti s otkrivenim ili suspektnim hereditarnim kolorektalnim karcinomom trebaju biti upućeni na genetsko savjetovanje i moguće genetsko testiranje zbog implikacija na njihove srodnike i vlastito liječenje. [2] Kada je mutacija otkrivena u oboljelog člana obitelji, srodnici koji su pod povećanim rizikom mogu ići na testiranje upravo za tu poznatu mutaciju (ili mutacije ukoliko je riječ o *MUTYH*-u). Testiranje maloljetnika razumno je kada se radi o polipoznim sindromima, zbog nužne medicinske intervencije u djetinjstvu. Srodnici koji imaju mutaciju(e) ili koji su odbili genetsko testiranje, trebaju biti liječeni kao da imaju potvrđenu bolest. Članovi obitelji koji nemaju poznatu mutaciju, imaju rizik koliko i opća populacija pa se prema tome, na njih primjenjuju pravila skrininga opće populacije.

Ukoliko se mutacija ne može dokazati u obitelji, tada članovi koji imaju povećani rizik trebaju provoditi skrining kao da imaju dokazani sindrom ili mogu pristupiti *modificiranom skrining programu* koji se vremenom može ublažiti, ukoliko ne razviju simptome bolesti. Na primjer, ukoliko osoba s rizikom za razvitak FAP nije razvila polipe do određene dobi, vrlo je vjerojatno da nije naslijedila bolest i u budućnosti može rjeđe ići na kolonoskopiju. Ipak, treba imati na umu vrijeme kada je genetsko testiranje

napravljeno, obzirom da tehnološke i dijagnostičke metode izrazito brzo napreduju, kao i znanje o pojedinim sindromima. [2]

### 3. RASPRAVA

Kolorektalni karcinom jedan je od najčešćih tumora među muškarcima i ženama. Može se pojaviti sporadično i nasljedno. U ovom radu dat je prikaz nasljednih kolorektalnih karcinoma. Premda se klinička slika često puta može činiti vrlo slična, gledajući s genetskog aspekta, etiologija je umnogome različita. Nasljedni kolorektalni karcinomi dijele se na polipozne, nepolipozne i miješane te je pristup u genetskom savjetovanju i testiranju u navedenim slučajevima različit. [1] Polipozni nasljedni kolorektalni karcinomi obuhvaćaju hamartome, adenomatozne polipoze i miješane tumore, a nepolipozni se odnose na HNPCC koji se dodatno dijeli na sindrom urođenih ravnih polipa i urođeni nepolipozni kolorektalni karcinom, koji se očituje kao Lynch I i II sindrom. [1, 2] Hamartomi obuhvaćaju JPS, PJS, HPS i PHTS, a adenomatozni polipozni kolorektalni karcinomi jesu FAP, AFAP i MAP.

JPS nasljeđuje se autosomno dominantno, a dolazi do mutacije *SMAD4* ili *BMPRIA* gena. Današnjim tehnološkim metodama, genetskim testiranjem utvrdit će se mutacije u samo 50 % pacijenata s kliničkom slikom JPS-a, stoga se genetsko testiranje ne može koristiti kao isključni kriterij pri postavljanju dijagnoze. Prilikom genetskog savjetovanja, treba imati na umu da je trećina mutacija genetski naslijeđena, a dvije trećine nastaju *de novo*. Stoga bi bilo uputno roditeljima oboljelog predložiti genetsko testiranje. Obzirom da se radi o autosomno dominantnom nasljeđivanju, potomci imaju 50 % šanse naslijediti mutirani gen. [6] PJS također se nasljeđuje autosomno dominantno, a radi se o mutaciji *STK11* gena. Ukoliko je genetsko testiranje bilo negativno za navedeni gen, bolest se ne može isključiti, no ukoliko postoji jasna klinička slika, također će i mutacija biti dokazana. [2] Vjerojatnost da dijete naslijedi mutirani gen, tj. da oboli od PJS, iznosi 50 %. Ipak, treba imati na umu da je 45 % oblika PJS nastalo *de novo* mutacijom. [6] Za hiperplastični polipozni sindrom još uvijek nije identificiran mutirani gen, no smatra se da se ipak radi o nasljednom sindromu. Osobe koje imaju ovaj sindrom, imaju i povećanu vjerojatnost nastanka



kolorektalnog karcinoma za 40 % u odnosu na opću populaciju. [2, 7] U PHTS-u radi se o mutaciji *PTEN* gena, a također se nasljeđuje autosomno dominantno. Obzirom da se često radi o ranije neprepoznom sindromu, roditeljima oboljelog savjetuje se genetsko testiranje, a ukoliko imaju pozitivan rezultat na mutaciju, šansa za brata ili sestru oboljelog da nosi mutirani gen iznosi 50 %. Svako dijete oboljelog također ima vjerojatnost 50 % nošenja mutiranog gena i posljedičnog oboljenja. [6]

FAP je najčešći polipozni sindrom, a također se nasljeđuje autosomno dominantno. [2] Karakterizira ga mutacija *APC* gena. Preporuča se provesti genetsko testiranje kod roditelja oboljelih ukoliko je poznata točna mutacija *APC* gena kod oboljelog ili ukoliko genetsko testiranje kod oboljelog nije moguće napraviti, a ima jasnu manifestaciju bolesti. Ukoliko roditelj ima mutirani gen, vjerojatnost za nasljeđivanje istog kod brata ili sestre oboljelog iznosi 50 %. Djeca oboljelog svaki imaju šansu 50 % nasljeđivanja mutiranog gena. [5] AFAP se nasljeđuje autosomno dominantno, a uzrokovana je mutacijom na *APC* genu ili bialelskom mutacijom *MUTYH* gena. Genetsko savjetovanje i testiranje primjenjuje se kao i u klasičnom FAP-u. [2, 5] MAP je povezan s bialelnom mutacijom *MUTYH* gena. To je jedini polipozni sindrom koji se nasljeđuje recesivno. Roditelji oboljelog obligatni su heterozigoti, a braća i sestre imaju 25 % šanse da su nositelji mutiranog gena i vjerojatnost razvitka bolesti, a 50 % da su nositelji mutiranog gena. Potomci oboljelog obligatni su heterozigoti. [6] Gen za obiteljski miješani polipozni sindrom još nije identificiran, stoga u ovom trenutku genetsko savjetovanje i testiranje nije moguće. HNPCC također se nasljeđuje autosomno dominantno, a nastaje zbog mutacije mismatch gena. [6] Najčešća manifestacija HNPCC-a je Lynchov sindrom koji nastaje zbog mutacije jednog od četiri gena: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*. Testiranje za Lynchov sindrom kompliciranije je nego za većinu drugih tumora uzrokovanih genetskim sindromima zbog genetske heterogenosti te zbog toga postoji mogućnost dvaju skrining testova koji se mogu raditi na tumorskom uzorku prije genetskog testiranja. [2] Pri testu mikrosatelitne nestabilnosti treba imati na umu da većina pacijenata koja ima *MSI- visoki tumor* (75 %) ili *abnormalni ICH* (88 %) nema Lynchov sindrom. Osjetljivost *MSI* za pacijente koji imaju mutaciju *MLH1* jest 89 %, a *MSH2* 77 % u onih u kojih se barem tri mononukleotida ponavljaju unutar mikrosatelita koji je testiran. Specifičnost iznosi 90.2 %. Osjetljivost *ICH* iznosi 83 % bez obzira koji

MMR gen se testira, a specifičnost iznosi 88.8 %. [2] Testovi koji se danas primjenjuju te pripadajuće indikacije date su u tablici 5. ( **TABLICA 5, IZVOR 5**)

<b>Tablica 5 Genetski test</b>	<b>Indikacije</b>
<b>Test za APC gen</b>	<b>1</b> $\geq 100$ kolorektalnih adenoma, <b>2</b> srodnik u prvom koljenu ( $\geq 10$ godina) kod pacijenta s FAP-om, <b>3</b> $\geq 20$ kolorektalnih adenoma (sumnja na AFAP), <b>4</b> srodnik u prvom koljenu ( $\geq 10$ godina) s AFAP-om
<b>APC I1307K</b>	<b>1</b> Aškenazi Židov s osobnom ili obiteljskom anamnezom CC
<b>MIT</b>	<b>1</b> Oboljeli u obitelji koja zadovoljava Amsterdamske kriterije II., <b>2</b> Oboljeli koji zadovoljavaju modificirane Bethesda kriterije
<b>Test za popravljjanje mismatch gena (hMSH2, hMLH1)</b>	<b>1</b> Pacijenti s MSI-visokim tumorom, <b>2</b> Oboljeli u obitelji koja zadovoljava bilo koji od prva tri Bethesda modificirana kriterija ili kod kojih uzorak tumorskog tkiva nije dostupan, <b>3</b> Odrasli srodnik u prvom koljenu od onog za kojeg nije poznata mutacija
<b>Test za popravljjanje mismatch gena (hMSH6)</b>	<b>1</b> Pacijent s MSH- visokim tumorom ili negativnim rezultatom za hMSH2 i hMLHL1, <b>2</b> Oboljeli u obitelji koja zadovoljava bilo koji od prva tri Bethesda modificirana kriterija s MSI- niskim ili stabilnim tumorskim testom ili kod kojih tumorsko tkivo nije dostupno, <b>3</b> Srodnik u prvom koljenu kod onog za kojeg nije poznata mutacija

#### **4. ZAKLJUČAK**

U ovom radu dat je prikaz nasljednih kolorektalnih karcinoma te suvremeni pristup u smislu genetskog savjetovanja i testiranja. Genetsko testiranje moguće je u svim sindromima u kojima je identificiran mutirajući gen. Genetski savjetnik treba biti svjestan cjelokupne osobnosti pacijenta te je stoga nužno odvagati koji pacijenti su adekvatni za genetsko savjetovanje i moguće implikacije koje ono donosi. Ipak, živimo u eri genoma, stoga će genetsko savjetovanje i testiranje zauzimati sve veće mjesto u kliničkoj dijagnostici i terapiji.

## **5. ZAHVALE**

Posebna hvala mojim roditeljima što su mi cijelog života bili roditelji u punom smislu riječi, bezrezervna podrška i putokaz u samoostvarenju. Tati, što je bio identifikacijski model za odabir medicine kao životnog poziva i mami, koja je to na svaki način podržavala. Veliko hvala mojim sestrama, Mariji i Ivani te njihovim obiteljima, što su moj život obogatile na poseban način.

Veliko hvala mojoj mentorici, izv.prof. Tamari Nikuševi Martić, što je bila puno više od mentorice. Pratila me kroz cijeli studij, od prvoga „velikog“ položenog ispita na medicini, upravo medicinskoj biologiji pa do diplomskog rada. Uvijek puna razumijevanja, podrške i ljubavi. Veliko hvala i izv.prof. Ljiljani Šerman koja mi je također bila velika podrška kroz cijeli studij. One su mi pokazale da žena istovremeno može biti uspješna znanstvenica, majka i odličan čovjek u svakom aspektu. Hvala i svim djelatnicima Zavoda za biologiju koja je za mene tijekom studija uvijek bila sigurna luka i oaza sreće na fakultetu.

Hvala svim mojim profesorima tijekom cijelog obrazovanja koji su mi pružili određeno znanje koje me formiralo u ovo što jesam. Hvala pokojnoj profesorici Kokić, profesorici povijesti u Klasičnoj gimnaziji, koja mi je pokazala da se ljubav množi, a ne dijeli te da je moguće, uz veliku ljubav prema medicini, voljeti i povijest, a da pritom niti jedna ne pati. Hvala svim onim profesorima na Medicinskom fakultetu koji su mi pomogli sagraditi stupove medicinskog znanja, kao i onima koji su mi pomogli razvijati tu ljubav u visine. Hvala svim medicinarskim kolegama koji su me inspirirali tijekom studija. Hvala mojim nastavnicima i kolegama na povijesti, koji su bili puni razumijevanja i poštovanja i koji su me obogatili na sasvim drukčiji način.

Hvala svim mojim prijateljima koji su bili puni strpljivosti, razumijevanja i suosjećanja tijekom studija, ali i ranije te su mi pomogli ostvariti veliki san. Posebno hvala mojim kolegama, ali ujedno i prijateljicama i prijateljima iz grupe, na zajedničkom formiranju u, vjerujem, kvalitetne osobe i dobre liječnike.

Izrazito veliko hvala mojoj najboljoj prijateljici, Ivi Kutiji, koja mi je cijeli život bila i više od prijateljice, a tijekom studija vjetar u leđa i u najvećim olujama. Za mene je uvijek bila nepresušan izvor ljubavi, razumijevanja i potpore.

I da završim u optimističnom tonu, s istim pogledom na život i medicinu, citirajući velikana svjetske književnosti, Williama Shakespearea: „Znamo što jesmo, ali ne znamo što bismo mogli biti.“

## 6. POPIS LITERATURE

- [1] Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija: treće, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- [2] Hampel, H. Genetic Testing for Hereditary Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18(4):687.
- [3] Hadley Donald W, Jenkis Jean F, Diamond Eileen. Colon Cancer Screening Practices After Genetic Counseling and Testing for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:39-44.
- [4] Van Erp Sanne J.H, Leicher Laura W, Hennink Simone D, Ghorbanoghli Zeinab, Breg Simone A.C, Morreau Hans, i sur. Identification of familial colorectal cancer and hereditary colorectal cancer syndromes through the Dutch population-screening program: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:1227-1232.
- [5] Trimbath J. D, Giardello F. M. Review article: genetic testing and counselling for hereditary colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1843-1857.
- [6] Pagon R. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. [ažurirano 09.03.2017.; pristupljeno 28.04.2017.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>
- [7] Kalady Matthew F, Jarrar Awad M, LaGuardia L. Hyperplastic polyposis syndrome: a call for broader diagnostic criteria. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010;8(1):8.

## 7. ŽIVOTOPIS

Zrinka Todorčić rođena je 13. kolovoza 1991. u Metkoviću, Republika Hrvatska. Osnovnu školu, osnovnu Glazbenu školu Pavla Markovca, kao i Klasičnu gimnaziju završila je u Zagrebu s odličnim uspjehom. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2017. godine. Paralelno studira povijest na Hrvatskom katoličkom sveučilištu, na kojem je bila najbolja studentica u akademskoj godini 2015./16. Dugogodišnja je demonstratorica na Medicinskoj biologiji na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Dugogodišnja je suradnica-novinarka studentskog časopisa „Medicinar“. Tijekom školovanja sudjelovala je na raznim natjecanjima, a osim klasičnih jezika, služi se engleskim, njemačkim i talijanskim jezikom. Tijekom studija sudjelovala je na mnogim konferencijama i simpozijima. Interesi unutar medicine su raznovrsni, s posebnim naglaskom prema znanstvenom usavršavanju, a dodatni interesi uključuju povijest, književnost, klasičnu glazbu, umjetnost, kazalište i povijest medicine. Živi mirnim obiteljskim životom s roditeljima u Zagrebu.







