

Genetika Lynch sindroma

Lukša, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:178447>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-11-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Lukša

Genetika Lynch sindroma

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Lukša

Genetika Lynch sindroma

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Tamare Nikuševa Martić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

LS – Lynch sindrom

HNPCC – nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom

CRC – kolorektalni karcinom

TNM – eng. *tumor, node, metastasis*

Tis – karcinom *in situ*

EC – karcinom endometrija

MMR – eng. *mismatch repair*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

RNA – ribonukleinska kiselina

mRNA – eng. *messenger RNA*

tRNA – eng. *transfer RNA*

rRNA – eng. *ribosomal RNA*

snRNA – eng. *small nuclear RNA*

STR – eng. *short tandem repeat*

SSR – eng. *short sequence repeat*

SSLP – eng. *simple sequence length polymorphisms*

MSI – mikrosatelitna nestabilnost

PCS – eng. *polymerase chain reaction*

IHC – imunohistokemijsko bojenje

FAP – obiteljska adenomatozna polipoza

ACS – eng. *American Cancer Society*

VEGF – eng. *vascular endothelial growth factor*

EGFR – eng. *epidermal growth factor receptor*

CTLA-4 – citotoksični antigen T-limfocita

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. ORGANIZACIJA STANIČNOG GENOMA	3
2.1. POPRAVAK DNA	4
2.2. MIKROSATELITNA DNA	7
3. MUTACIJE U LYNCH SINDROMU I POSLJEDICE ZA STANICU	7
4. NASLJEĐIVANJE	10
5. DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI	12
6. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI	17
7. ZAKLJUČAK	20

ZAHVALE

LITERATURA

ŽIVOTOPIS

SAŽETAK

Genetika Lynch sindroma

Ivana Lukša

Lynch sindrom najčešći je oblik nasljednog nepolipoznog karcinoma kolona. Karakteriziran je povećanim rizikom za pojavljivanje karcinoma kolona, endometrija, jajnika i želuca te po nešto manjem riziku pojavljivanja nekih karcinoma izvan kolona. Može se podijeliti na tip 1 i tip 2 ovisno o tome postoje li karcinomi izvan kolona ili ne. Visoki rizik za razvoj karcinoma posljedica je mutacija u genima za *mismatch repair*. Nemogućnost popravka DNA uzrokuje nakupljanje točkastih mutacija što nadalje uzrokuje mikrosatelitnu nestabilnost. Lynch sindrom nasljeđuje se autosomno dominantno što znači da je dovoljan jedan mutirani alel da se rizik poveća, a može se naslijediti od oba roditelja. Rizik za nasljeđivanje mutiranog alela u potomka oboljelog roditelja iznosi 50%. Poznavanje genetike Lynch sindroma omogućuje probir, praćenje i pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje pacijenata. Kako Lynch sindrom spada u grupu nasljednih nepolipoznih kolorektalnih karcinoma, za dijagnozu se koriste Amsterdamski kriteriji I, II i Bethesda revidirani kriteriji. Oni pokazuju u kojem slučaju je korisno testirati tumorsko tkivo na mutacije povezane uz Lynch sindrom i kada genetski testirati pacijenta ili članove njegove obitelji uzimajući uzorak krvi. Iako se u liječenju danas koriste protokoli kemoterapije koji nisu uvijek uspješni, postoji nada za pacijente s Lynch sindromom. Razvijena su monoklonska protutijela koja su uspješna u ciljnom uništavanju tumora uzrokovanim mikrosatelitnom nestabilnošću. Iz toga proizlazi da je zaista važno poznavati genetsku podlogu sindroma koje liječimo.

Ključne riječi: rizik, karcinom kolona, mismatch repair, mikrosatelitna nestabilnost

SUMMARY

Genetic basis of Lynch syndrome

Ivana Lukša

Lynch syndrome is the most common form of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. In its core is elevated risk for developing colon, endometrial, ovarian and stomach carcinoma while risk for developing other types of carcinomas is lower, but still exists. There are two types of Lynch syndrome classified considering the presence of extracolonic carcinomas. High risk for developing tumors is a direct consequence of mutations in mismatch repair genes. Cell's ability to repair DNA has been compromised which results in accumulation of point mutations and microsatellite instability. Inheritance of Lynch syndrome is autosomal dominant which means one mutated allele is enough to cause elevation of risk for developing carcinoma and it can be inherited by both parents. Risk for inheritance of mutated allele in an offspring is 50%. Being familiar with Lynch syndrome genetics makes it possible for patients to be screened, checked up regularly, diagnosed early and treated properly. Since Lynch syndrome is a form of hereditary nonpolyposis colorectal cancer, Amsterdam criteria I, II and revised Bethesda guidelines can be used in diagnosis. These criteria and guidelines help to determine when is necessary to test tumor tissue for mutations and when to perform genetic tests on patients and their family members using their blood samples. Although protocols of chemotherapy used in treatment are not always successful, there is hope for patients with Lynch syndrome. In development are monoclonal antibodies that are successful in targeting tumors caused by microsatellite instability. That shows how important it is to know about genetic basis of syndromes we treat.

Key words: risk, colon carcinoma, mismatch repair, microsatellite instability

1. UVOD

Lynch sindrom spada u skupinu nasljednih nepolipoznih kolorektalnih karcinoma (HNPCC) i zapravo je najčešći oblik HNPCC. (1) Često se LS i HNPCC koriste kao sinonimi, ali unutar skupine HNPCC postoje i drugi sindromi poput Turcot sindroma, Muir-Torre sindroma i sindroma urođenih ravnih adenoma. HNPCC čini 1-3 % svih kolorektalnih karcinoma. (13)

Karcinomi čine 90% malignih kolorektalnih tumora. Općenito se mogu podijeliti na nasljedne i sporadične. Patogenetski, nastaju iz adenoma koji maligno alterira tijekom vremena. (1) Tome svjedoči prije svega uočena visoka pojavnost adenoma u populacijama s visokom pojavnošću karcinoma, pronađeni ostaci adenoma prilikom kirurškom odstranjenja karcinoma u ranim stadijima i manja pojavnost CRC u pacijenata kojima su adenomi uočeni kolonoskopski odstranjeni. Anatomski, 50% karcinoma nalazi se u rektumu i sigmi, 20% u uzlaznom kolonu i cekumu, 15% u transverzalnom i 15% u silaznom kolonu. Kada se nasljedni kolorektalni karcinomi manifestiraju, nalaze se na uzlaznom kolonu proksimalnije od splenične fleksure. Sporadični, nenasljedni CRC manifestiraju se na silaznom, lijevom kolonu u većini slučajeva. Širenje svih CRC odvija se preko crijevne stijenke i limfnih i krvnih žila. Metastaze se mogu naći po cijelom tijelu u uznapredovalim stadijima, a najčešće u plućima i jetri. (7, 13)

Većina pacijenata nema upadljivu kliničku sliku u trenutku pojave karcinoma. Iz tog razloga je važan odaziv populacije na skrining za CRC. Jednom godišnje stolica se može testirati na okultno krvarenje za sve starije od 50, a kolonoskopsko praćenje svakih 3 do 5 godina je također preporučljivo. Kod desnostranih karcinoma najprije se javljaju slabost i umor, a kod lijevostranih izmjena dijareje i opstipacije. Sideropenična anemija uzrokovana krvarenjem iz tumora i abdominalni bolovi zajednički su desnostranim i lijevostranim tumorima. Simptomi uznapredovalog karcinoma su drastičan gubitak na tjelesnoj masi i malaksalost. Klinički se stadij i prognoza određuju prema TNM klasifikaciji i Dukesovoj klasifikaciji. (13) TNM se danas koristi u kliničkoj klasifikaciji i stadij se određuje prema prenetraciji tumora u stijenku (T), postojanju tumorskih stanica u limfnim čvorovima (N) i postojanju udaljenih metastaza (M).

Serumski tumorski markeri koji služe za sumnju na CRC i praćenje nakon terapije su CA19-9, CA-50, CA-195 i karcinoembionalni antigen (CEA). Preporučuju se za praćenje uspjeha terapije i prognozu. (1, 22)

Nasljedni kolorektalni karcinomi dalje se mogu podijeliti na polipozne i nepolipozne. Nepolipozni obuhvaća HNPCC unutra kojeg se između ostalih nalazi Lynch sindrom. Karcinom u ovom slučaju ne nastaje iz jedne kolorektalne lezije i manifestira se uglavnom na desnostranom kolonu. Nasljeđuje se autosomno dominantno. (1, 6, 13)

Da bismo mogli govoriti o sindromu, mora postojati više kliničkih entiteta koji se fenotipski manifestiraju istovremeno u jedne osobe uz otprije poznat i zabilježen obrazac pojavljivanja. Drugim riječima, sindrom je naziv za skupinu kliničkih manifestacija koje se opetovano pojavljuju zajedno. (1) Najčešći uzroci sindroma upravo su genetske mutacije, otkrivene ili neotkrivene. Za mnoge sindrome nije otkrivena genetska podloga ni bilo kakvi drugi uzroci, stoga se mogu promatrati samo fenotipski. (1, 2) Lynch sindrom zbog otkrivenih genetskih karakteristika ne obuhvaća fenotipski samo kolorektalni karcinom (iako najveći broj pacijenata kao fenotipsku manifestaciju ima upravo CRC). Karakterističan je i po visokom cjeloživotnom riziku za pojavljivanje karcinoma endometrija, jajnika i želuca te po nešto manjem riziku pojavljivanja nekih karcinoma izvan kolona (tanko crijevo, urinarni i hepatobilijarni trakt, koža, mozak). Iako je općeprihvaćeno da karcinom dojke nije dio Lynch sindroma, rastući broj epidemioloških studija ukazuje na povezanost. Vidljive vanjske kliničke manifestacije uključuju mrlje boje bijele kave i keratoakantome. Rizik da osoba koja ima LS dobije CRC je do 82%. Za ostale karcinome rizik je niži. Primjerice, za karcinom endometrija rizik je do 60%, karcinom jajnika do 12% te karcinom želuca do 13%. Kako se iz tih podataka može zaključiti da je najveća pojavnost CRC i EC u osoba sa LS, upravo iz tog razloga najviše se pažnje posvećuje dijagnosticiranju i liječenju istih. (3) U praksi je moguće podijeliti LS na tip 1 i tip 2. Lynch sindrom tip 1 manifestira se kao desnostrani CRC. Lynch sindrom tip 2 manifestira se kao CRC uz pojavu nekih od već prethodno nabrojanih karcinoma koji dolaze u sklopu Lynch sindroma. (13) Pacijenti u prosjeku budu stari između 40 i 65 godina kada im se dijagnosticira jedan od karcinoma u sklopu

Lynch sindroma. CRC često se pojavljuje u mlađih pacijenata koji imaju dijagnozu LS, što čini oko 4% svih CRC slučajeva. (3)

2. ORGANIZACIJA STANIČNOG GENOMA

Da bismo mogli razumjeti genetiku LS, važno je razumjeti osnove organizacije genoma. Ovo poglavlje usredotočit će se na informacije ključne za LS.

Odavno je poznato da je DNA u jezgri svojevrsna „uputa“ prema kojoj se oblikuje neki organizam. Nasljeđuje se i čini većinu genetskog materijala. DNA što se nalazi u mitohondrijima također se nasljeđuje, ali nije toliko važna za LS stoga ovdje neće biti detaljno opisana. (2)

Ukratko, DNA je molekula koja se nalazi u obliku dvostruke uzvojnice. Količina DNA organizirana je tako da ima 22 para autosomnih homolognih kromosoma i jedan par alosomnih nehomolognih kromosoma. Imaju kraći (p) i dulji (q) dio odvojen centromerom. Svaki dio je podijeljen na regije (pruge) koje imaju pravilo imenovanja. Fiksne pozicije na kromosomima nazivaju se lokusi. Par autosomnih kromosoma sadrži iste gene istim redoslijedom dok se par alosomnih kromosoma razlikuje i to su upravo spolni kromosomi X i Y. (14) Istovjetni parovi gena su aleli. Svaki od kromosoma sastoji se od DNA koja kodira ili ne kodira informaciju o funkcionalnom produktu. Radi se o egzonima (kodirajući sljedovi) i intronima (nekodirajući sljedovi). Posebna skupina su visokoponavljajući nekodirajući dijelovi (o kojima će biti riječi kasnije), nefunkcionalne duplikacije gena i pseudogeni. (2)

Da bi DNA poslužila stanici, ona mora biti „prevedena“ i pretvorena u aktivnu komponentu, protein. Kod je odavno dešifriran – kodirajuće sekvence nose informaciju o redoslijedu aminokiselina u proteinu i na temelju toga se gradi protein. Gen i protein obično nose isto ime. DNA prvo biva „očitana“ što se naziva transkripcijom i biva pretvorena u pre-mRNA. Jedan triplet nukleotida, kodon, nosi informaciju o jednoj aminokiselini ili o početku ili završetku transkripcije. Kako znamo da se nukleotidi jedni od drugih razlikuju po dušičnim bazama, možemo reći da govorimo o redoslijedu dušičnih baza u DNA. Npr. tri su stop kodona i imaju redoslijed dušičnih baza UAG,

UAA i UGA. Nakon transkripcije slijedi translacija, „prevođenje“ DNA u protein. Prije nego se proces translacije može dogoditi, pre-mRNA mora sadržavati samo egzone. Dakle, introni moraju biti „izrezani“ i taj proces naziva se prekrajanje. Odvija se uz pomoć kompleksa proteina i snRNA. Introni izrezani iz mRNA se razgrađuju. (2)

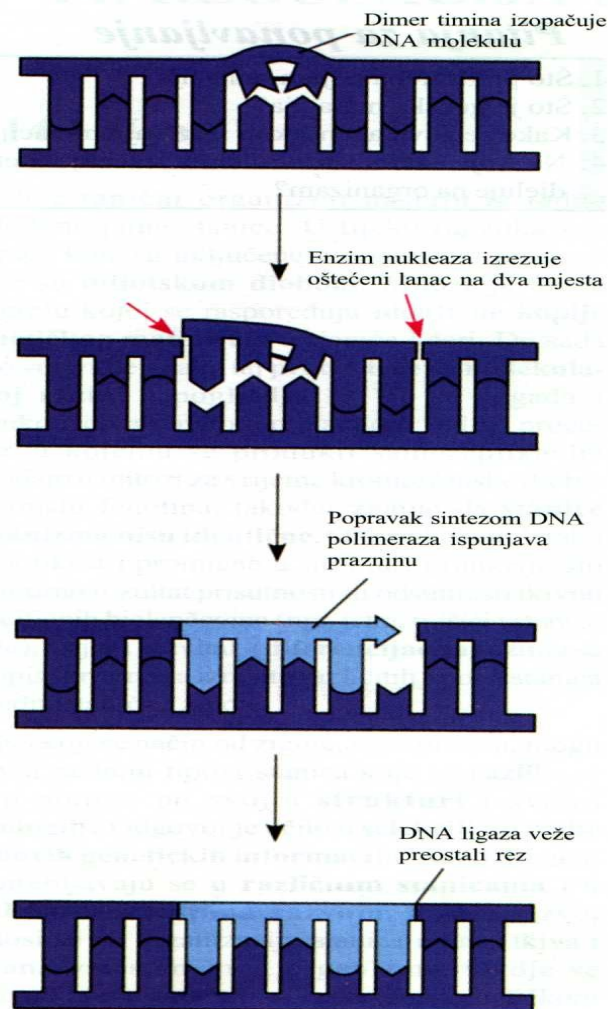
Osim mRNA, za translaciju su posebno važne tRNA i rRNA. Ribosomski proteini i rRNA čine ribosom, jedinicu koja „prevodi“ DNA u protein. Aminokiseline bivaju donesene na ribosom pomoću tRNA i ribosom odgovarajuću dušićnu bazu na mRNA upari s tRNA, poveže noseću aminokiselinu jednu s drugom i konačno odvoji o tRNA. Na taj način se sintetiziraju lanci proteina koji se kasnijim procesima formiraju u protein, no o tome ovdje neće biti riječ. Nakon što je mRNA obavila svoju funkciju, biva razgrađena, no detalji procesa regulacije razgradnje mRNA neće biti ovdje opisivani. (2)

Prije nego stanica kreće u diobu, mora se organizirati tako da količina DNA ostane očuvana u novonastaloj stanici. Proces se zove replikacija i mnogi enzimi su potrebni su da bi ista bila uspješna. Za Lynch sindrom, dobro je znati što može poći po zlu tijekom ovog procesa. Naime, ni jedan proces u stanici nije savršen pa tako ni replikacija. Ukoliko se pogrešni nukleotidi ugrade u slijed, oni moraju biti uklonjeni i zamijenjeni. Kompleksi zaslužni za popravak DNA opisani su u idućem poglavlju. (2)

2.1. POPRAVAK DNA

Posebnu pozornost valja obratiti razumijevanju važnosti popravka DNA jer Lynch sindrom nastaje upravo zbog mutacija u genima koji kodiraju proteine za popravak DNA. Molekula DNA dnevno je izložena kemijskim i fizikalnim čimbenicima koji mogu utjecati na nju. Od slobodnih radikala u stanici i kemijskih tvari izvan organizma do raznih oblika zračenja, sve to može uzrokovati oštećenje DNA. Također, procesi koji se odvijaju unutar stanice nisu savršeni pa se tako primjerice može dogoditi pogrešna ugradnja dušićne baze tijekom replikacije. DNA promijenjena na taj način uzrokuje blokiranje transkripcije ili translacije ili pak sintezu nefunkcionalnih produkata. Tada govorimo o mutacijama. (2)

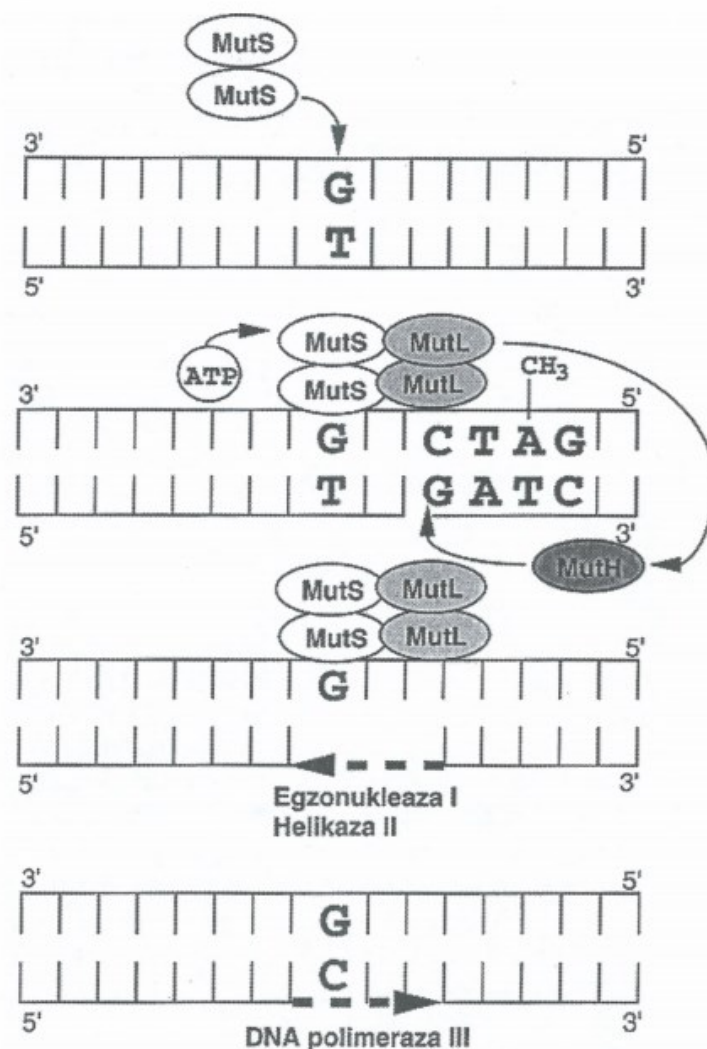
Općenito se mehanizmi popravka mogu podijeliti na popravak ekscizijom i popravak reverzijom kemijske reakcije. Najveći dio oštećenja popravlja se ekscizijom te je ovaj mehanizam ključan. (2) (Slika 1, izvor 26)



Slika 1: Prikaz popravka DNA (preuzeto sa: <http://e-skola.biol.pmf.unizg.hr/popravak.jpg>)

Proteini koji prepoznaju i izrezuju dijelove DNA su enzimi endonukleaze. Dio koji je oštećen biva prepoznat, izrezan i sintetiziran na temelju neoštećenog komplementarnog lanca. Enzimi koji sintetiziraju DNA nazivaju se polimeraze, a enzimi koji kataliziraju povezivanje lanaca zovu se ligaze. (2)

Tri su načina popravka ekscizijom – izrezivanje baza, izrezivanje nukleotida i popravak pogrešno sparenih parova baza (tzv. mismatch repair). Potonji je ključan za razumijevanje Lynch sindroma. Tijekom replikacije, proteini iz skupine MSH i MHL proteina formiraju podjedinice kompleksa MutS i MutL, vežu se na DNA i izrežu dio lanca s pogrešno sparenom bazom. (Slika 2, izvor 27) Kako je DNA sastavljena od dva lanca, dovoljno je da se izreže samo jedan i na temelju drugog polimeraza će sintetizirati dio koji nedostaje. (2)



Slika 2: Prikaz kompleksa potrebnih za popravak DNA (preuzeto sa: <http://kosmos.icm.edu.pl/PDF/1999/353.pdf>)

Ako zakažu svi dosad spomenuti mehanizmi popravka DNA ili ako dođe do dvolančanih lomova (dosad je bilo riječi samo o popravku jednolančanih oštećenja), stanica ima alternativne načine popravka DNA koji također ne moraju uvijek biti učinkoviti, no ovdje neće biti rasprave o njima. (2)

2.2. MIKROSATELITNA DNA

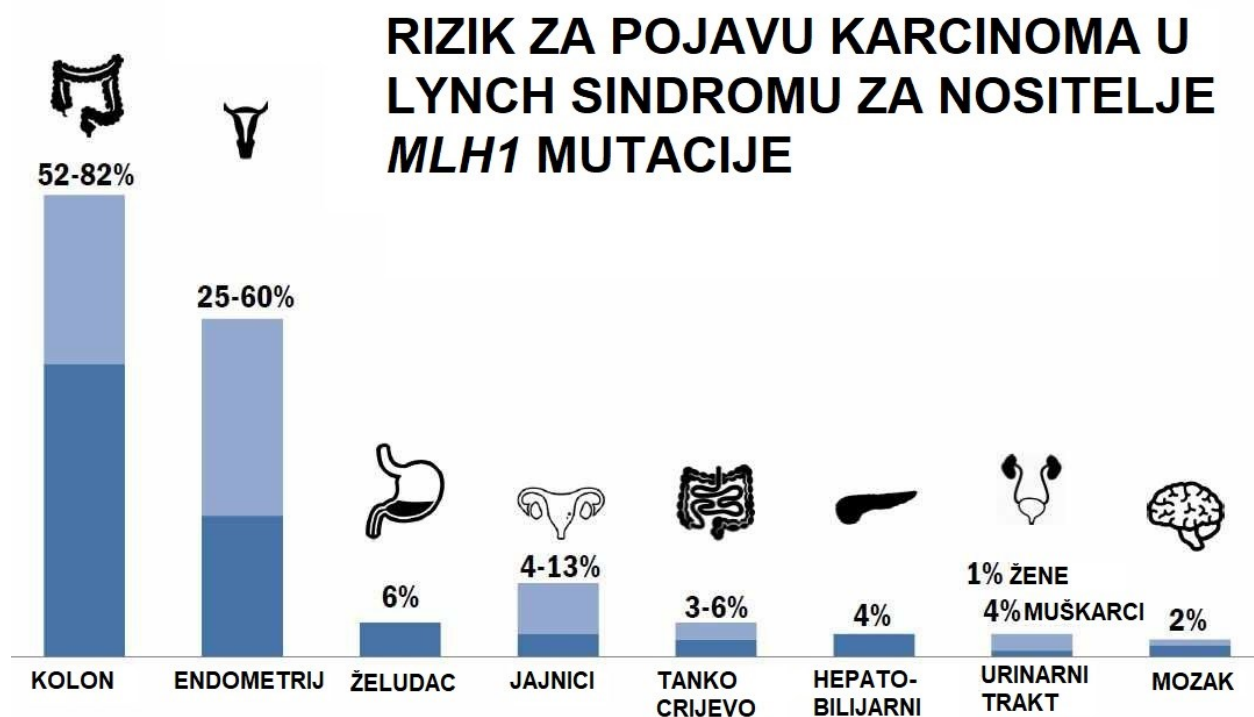
Već spomenuti visokoponavljajući nekodirajući sljedovi čine oko 50% DNA sisavaca. Iznenadujuće je da se neki sljedovi ponavljaju do 10^6 puta. Dosad je identificirano nekoliko vrsta visokoponavljajućih sljedova, ali za razumijevanje Lynch sindroma najvažnija su ponavljanja jednostavnih sljedova. Nazivaju se još i satelitnom DNA. U genomu se satelitna DNA pojavljuje na milijune puta pa čini oko 10% DNA. Sastoji se od nizova duljine do 500 nukleotida koji se uzastopno ponavljaju do nekoliko tisuća puta. (2)

O mikrosatelitnoj DNA govorimo ako se radi o slijedu do 6 nukleotida (iako se u negdje prihvaća do 10) koji se ponavlja 5 do 50 puta. Mikrosatelitna DNA u literaturi se može naći pod kraticama STR (*short tandem repeat*), SSR (*short sequence repeat*) i SSLP (*simple sequence length polymorphisms*). Igra ulogu u strukturiranju kromosoma i regulaciji staničnog ciklusa. Može se nalaziti u regijama za kontrolu transkripcije, u intronima, a ponekad direktno u kodonima gena. U tom slučaju mutacija mikrosatelita dovodi do ozbiljnih promjena u genskoj ekspresiji i, posljedično, u fenotipu. U pojedinaca postoje normalne varijacije mikrosatelita koje se koriste u dijagnostici i forenzici. (10)

3. MUTACIJE U LYNCH SINDROMU I POSLJEDICE ZA STANICU

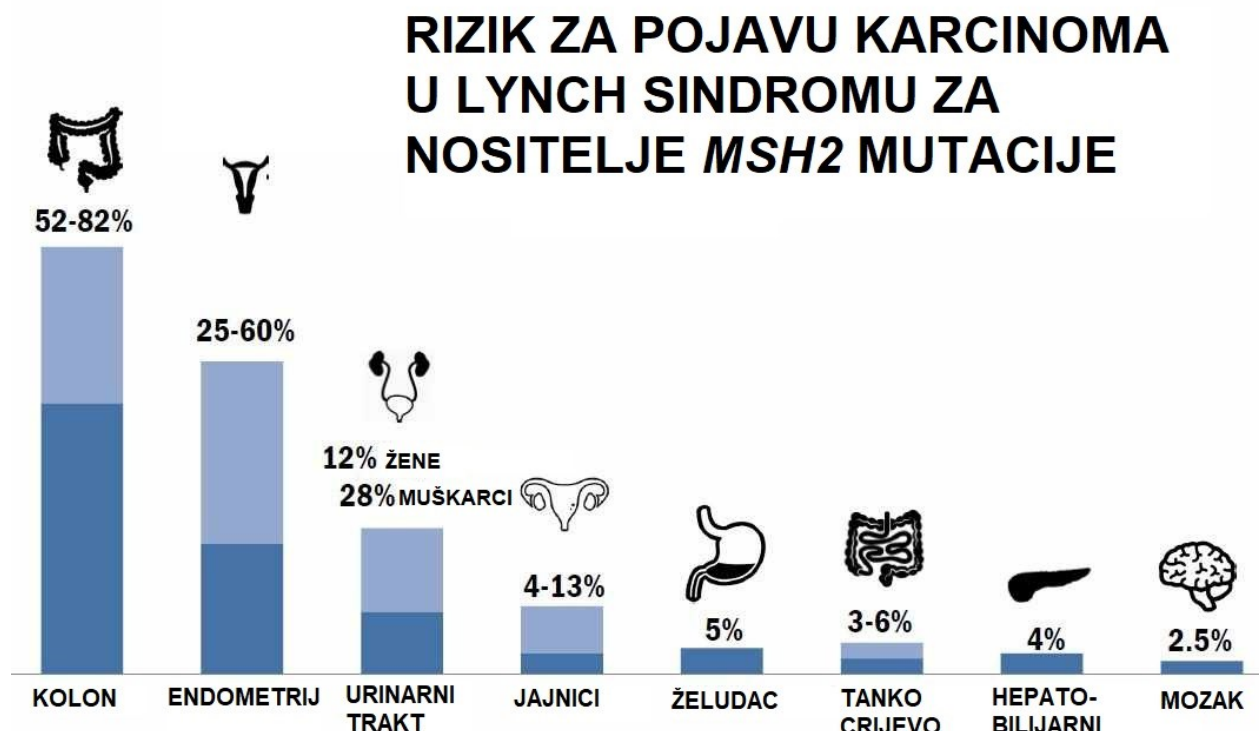
Lynch sindrom karakteriziran je mutacijama na autosomnim kromosomima. U osoba koje imaju LS prisutne su mutacije koje onemogućavaju stvaranje kompleksa koji prepoznaje pogreške tijekom replikacije. Radi se o mutacijama u sljedećim genima:

MLH1 na 3p21, *MSH2* na 2p16, *MSH6* na 2p16, *PMS2* na 7p22, *MLH3* na 2p16, *MSH3* na 5q11. Proteini *MSH2* i *MSH6* formiraju kompleks MutS α koji pronalazi pojedinačne pogrešno sparene baze dok proteini *MSH2* i *MSH3* formiraju kompleks MutS β koji pronalazi kratke pogrešno umetnute sljedove ili nedostatak sljedova. Dva kompleksa, MutL α i MutL γ , moraju doći u interakciju sa MutS α i MutS β da bi se stimulirala ekscizija i resinteza DNA. MutL α formiraju proteini *MLH1* i *PMS2*, a MutL γ formiraju *MLH1* i *MLH3*. Iz svega navedenog proizlazi da su geni *MLH1* i *MSH2* ključni za funkciju navedenih kompleksa pa se shodno tome nazivaju „velikim“ MMR genima. Većina mutacija identificirano je u *MLH1* (50%) i *MSH2* (40%) genima. Nositelji *MLH1* mutacija imaju manju pojavnost karcinoma izvan kolona i različitu zahvaćenost tkiva tumorima u odnosu na nositelje *MSH2* mutacija. (3, 4)



Slika 3. Prikaz rizika za pojavu karcinoma u Lynch sindromu za *MLH1* mutaciju (preuređeno prema: <https://kintalk.org/lynch/>)

U nositelja *MLH1* mutacija više se pojavljuju karcinomi želuca. (Slika 3, izvor 28) U nositelja *MSH2* mutacija više se pojavljuju karcinomi urinarnog trakta. (Slika 4, izvor 28)



Slika 4. Prikaz rizika za pojavu karcinoma po organima za nositelje *MSH2* mutacije (preuređeno prema: <https://kintalk.org/lynch/>)

MSH3 mutacije povezane su s klasičnim fenotipom samo ako su se pojavile u kombinaciji sa *MSH2* mutacijama. *PMS2* varijante povezane su sa istovremenom pojavnošću glioblastoma i kolorektalnih adenoma dok je *MLH3* gen povezan sa tumorom mozga. (3, 24)

Defekti u MMR mehanizmu dovode do akumulacije mutacija jednog nukleotida (točkaste mutacije) jer kompleksi koji izrezuju i popravljaju abnormalnu DNA ili ne mogu biti sintetizirani ili su sintetizirani ali ne obavljaju svoju funkciju. Visoka pojavnost točkastih mutacija nalazi se upravo u mikrosatelitnoj DNA. (2) To se naziva

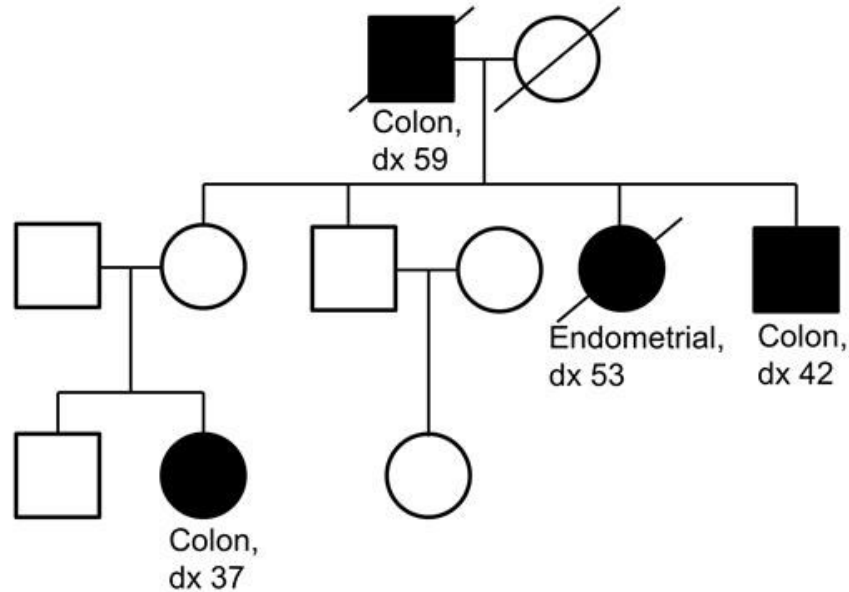
mikrosatelitnom nestabilnošću (MSI) i odlika je Lynch sindroma. U čak 95% LS karcinoma pronađena je mikrosatelitna nestabilnost. Već je spomenuto da mikrosateliti imaju između ostalog ulogu u regulaciji staničnog rasta. Neki geni za inhibiciju rasta i apoptozu sadržavaju mikrosatelite u kodirajućim regijama. Ukoliko dođe do MSI upravo tih gena, dolazi do nekontroliranog rasta stanice što je odlika maligniteta. Osoba ima predispoziciju upravo za razvoj CRC ukoliko je nađena mutacija u *TGFβRII* i *TCF-4* genima (inhibiraju stanični rast) te *IGF-RII* i *BAX* genima (potiču apoptozu stanice). Možda je najveća ironija što i sami MMR geni mogu biti meta mikrosatelitne nestabilnosti pa tako kodirajuće regije *MSH6*, *MSH3* i *MLH3* mogu biti pogođene. (24)

4. NASLJEĐIVANJE

U prethodnim poglavljima nekoliko puta su spomenuti homologni autosomni kromosomi. Dakle, homolognost kromosoma znači da svaki gen ima svoj par i tada govorimo o alelima. Da bi došlo do potpune deaktivacije gena i punog fenotipskog očitovanja, što je u LS razvoj tumora, oba gena u tom paru moraju biti oštećena. Dakle, oba alela moraju biti pogođena. Ta je teorija poznata kao Knudsonova hipoteza dvostrukog udara. Jedna mutacija u jednoj kopiji gena bude nasljeđena od roditelja, a druga se dogodi tijekom života. Zašto se točno dogodi druga mutacija još nije u potpunosti utvrđeno, ali mogući uzroci su okolišni čimbenici ili pak izloženost određenim kemijskim i fizikalnim čimbenicima. (2) Prema tome, u Lynch sindromu se nasljeđuje rizik za nastanak tumora, a ne neka bolest. Nasljeđuje se autosomno dominantno. (3, 4) Autosomno znači da svaka tjelesna stanica nosi mutaciju koja se ne nalazi na spolnim kromosomima (alosomalima) pa oba roditelja mogu prenijeti bolest. Dominantno znači da je za povećanje rizika dovoljno naslijediti jedan alel koji nosi mutaciju. Rizik za nasljeđivanje mutiranog alela u potomka oboljelog roditelja iznosi 50%. (2)

Klasični tip Lynch sindroma u obitelji dobro se može objasniti obiteljskim stablom kao što je prikazano na slici. (Slika 5, izvor 25)

Lynch Syndrome Pedigree



Slika 5: Obiteljsko stablo za klasični tip Lynch sindroma (preuzeto sa: <https://general.surgery.ucsf.edu/conditions--procedures/genetics-of-colorectal-cancer.aspx>)

Ekstenzivna istraživanja pokazala su kako se nasljeđuje klasični tip Lynch sindroma. Ilustracija prikazuje članove obitelji s dijagnosticiranim CRC ili EC s pojavom u mlađoj životnoj dobi. Prikazano je kako se mutacija može naslijediti od oba roditelja te da se zaista radi o autosomno dominantnom tipu nasljeđivanja. Neki članovi obitelji uopće nemaju dijagnosticiran karcinom tijekom života. Razlog tome je što rizik za rak nije 100%. Tada se radi o nepotpunoj penetraciji. Primjer toga je upravo majka osobe kojoj je rak dijagnosticiran u 37. godini života. Majka te osobe ima bolesnog oca, a sama nije razvila karcinom. (25)

5. DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI

Kako HNPCC čini 1-3 % svih kolorektalnih karcinoma, za svaki CRC se istražuje postoji li pojavnost CRC u obitelji i postoji li možda u obitelji povećana incidencija tumora općenito. Za sumnju na nasljedni oblik kolorektalnog karcinoma koriste se kriteriji prikazani u tablici. (Tablica 1, izvor 13)

1.	Srodnik u prvom koljenu sa CRC dijagnosticiranim prije 50. godine života
2.	2 ili više srodnika u prvom koljenu sa CRC neovisno o godinama života
3.	2 ili više srodnika u prvom koljenu sa CRC dijagnosticiranim prije navršene 70. godine života
4.	2 ili više srodnika u prvom koljenu sa CRC dijagnosticiranim nakon 70. godine života
5.	3 ili više srodnika u prvom ili drugom koljenu s dijagnosticiranim CRC

Dva su najčešća načina kako liječnik dolazi u kontakt s osobom koja ima LS. Pacijent će već doći s kliničkom manifestacijom tumora ili će liječnik preko obiteljske anamneze posumnjati na sindrom, a sam pacijent još uvijek ne mora imati razvijen tumor. U oba slučaja korisni su Amsterdamski kriteriji I i Amsterdamski kriteriji II (revizija prvotnih iz 1996.) za HNPCC. (Tablica 2, izvor 17)

AMSTERDAMSKI KRITERIJI I	
1.	3 ili više srodnika sa CRC
2.	1 ili više slučajeva CRC u srodnika u prvom koljenu
3.	2 ili više generacija treba biti zahvaćeno
4.	1 ili više tumora dijagnosticirano prije 50. godine života
5.	Isključiti FAP

AMSTERDAMSKI KRITERIJI II	
1.	3 ili više srodnika sa CRC ili HNPCC povezanim tumorom
2.	2 ili više generacija treba biti zahvaćeno
3.	1 ili više tumora dijagnosticirano prije 50. godine života
4.	Isključiti FAP

Različiti su pristupi pacijentima i obiteljima sa sumnjom na Lynch sindrom. Prvi korak je genetsko savjetovanje. Za osobu koja je pristupila genetskom savjetovanju, najprije se proučava osobna anamneza, a zatim se prikupljaju podaci iz obiteljske anamneze unazad tri generacije. (13) Slijedi testiranje ako su jasno zadovoljeni Amsterdamski kriteriji. Kada pacijent već dođe s razvijenim CRC, testovi se rade na tumorskom uzorku. Unatoč genetskoj heterogenosti, dva se testa koriste u tom slučaju: test na MSI i imunohistokemijsko bojenje na MMR proteine. (5, 23, 24) Bethesda revidirane smjernice za testiranje na mikrosatelitnu nestabilnost daju detaljne upute u kojem slučaju valja testirati pacijenta na MSI. (Tablica 2, izvori 16,18)

Tablica 3 Bethesda revidirani kriteriji za testiranje na MSI	
1.	CRC ili EC dijagnosticiran prije navršenih 50 godina života
2.	Sinkrona ili metakrona pojavnost CRC ili neki od drugih tumora povezanih s HPNCC
3.	CRC u jednog ili više rođaka u prvom koljenu sa HPNCC povezanim tumorom, uz uvjet da je jedan od tumora dijagnosticiran prije navršenih 50 godina života
4.	CRC u dva ili više rođaka u prvom ili drugom koljenu sa HPNCC povezanim tumorom, neovisno o dobi

U testiranju na MSI koristi se PCR da bi se tumorska DNA usporedila sa normalnom DNA. Najrecentniji testovi koriste pet lokusa. Od pet lokusa, dva ili više moraju odudarati da bi se dokazala MSI. Radi se o pragu od 30%. Dakle, MSI-visoki tumori (MSI-H) imaju dokazanu nestabilnost u dva ili više lokusa, dok MSI-niski tumori

(MSI-L) imaju dokazanu nestabilnost u manje od dva lokusa. Ako nema detektirane promjene u mikrosatelitima, onda se radi o mikrosatelitno stabilnim tumorima tj. o mikrosatelitnoj stabilnosti (MSS). Klinički se MSI-L i MSS tumori ponašaju slično pa se zajedno grupiraju. Osjetljivost MSI testiranja za Lynch sindrom kreće se od 55 do 91%. Od svih kolorektalnih tumora, 15% postoje su MSI-H tumori, a velika većina MSI-H tumora je zapravo sporadično. Naime, u tim slučajevima radi se o hipermetilaciji *MLH1* promotora s mutacijom *BRAF* koja nije povezana sa Lynch sindromom. Prema tome, kada je postavljena dijagnoza MSI-H tumora, često se pribjegava i testiranju na *BRAF* patogenu mutaciju i *MLH1* hipermetilaciju promora da se utvrdi radi li se zaista o nasljednom CRC. Ako pak ta testiranja budu negativna, tada slijedi genetsko testiranje da se utvrdi mogućnost nasljednog oblika. (5, 24)

Imunohistokemijsko bojenje (IHC) drugi je test koji se radi na tumorskom tkivu. Njime se može dokazati prisutnost ili odsutnost ekspresije četiri MMR proteina u tumorskom tkivu. Evaluira se ekspresija barem dva proteina, *MLH1* i *MSH2* jer patogene varijante *MLH1* i *MSH2* su prisutne u barem 70% slučajeva Lynch sindroma. Kako je prije opisano, *MLH1/PMS2* i *MSH2/MSH6* čine heterodimere, Da bi se smanjila cijena, neki centri u kojima se vrši testiranje odmah testiraju postoji li ekspresija *MSH6* i *PMS2* pa zatim testiraju ekspresiju ili *MLH1* ili *MSH2* ovisno o tome. Međutim, testiranje sva četiri MMR proteina je preporučljivo jer jedna somatska mutacija može dovesti do gubitka više od jednog proteina. Na primjer, inaktivacija *MSH6* dovodi do gubitka *MSH6* sa i ili bez gubitka *MSH2*. Gubitak ekspresije *MLH1* (nasljednom mutacijom ili sporadičnom hipermetilacijom) može dovesti do posljedičnog gubitka *PMS2*. Ako je detektirana odsutnost *MLH1*, baš kao i sa MSI testom, potrebno je testirati tkivo na *BRAF* mutaciju i *MLH1* hipermetilaciju. (5, 24)

Različiti rezultati testova MSI i MMR IHC ne znači lažno pozitivan rezultat. Sraz između testova često je točan rezultat koji predstavlja razlike u staničnoj funkciji. MMR IHC pokazuje gubitak proteina, a pacijent s Lynch sindromom može imati normalan IHC test jer protein može biti eksprimiran, ali nije funkcionalan. Takav tumor je MSI-H tumor s normalnim IHC testom. (24)

Genetsko testiranje vrši se kada pacijent nema kliničku manifestaciju tumora ili kada želimo ispitati prisutnost mutacija u obitelji. Ne ispituje se tumorsko tkivo već se

uzima uzorak krvi i direktno testira na prisutnost mutacija. Genetsko testiranje za sva četiri MMR gena treba uključiti puno sekvencioniranje gena i detektiranje premještanja velikih sljedova. Naime, velike delecije čine 22% *MHL1* i *PMS2* mutacija, 26% *MSH2* i oko 7% *MSH6* mutacija. Dijagnoza Lynch sindroma postavlja se ako se dokaže delecijaska mutacija u bilo kojem od četiri MMR gena. Varijante gena za čiju prediktivnu vrijednost još nema podataka pronađu se u oko 7% MMR gena. Dokle god patogenost mutacije nije utvrđena, testiranje ne bi trebalo biti ponuđeno srodnicima pacijenata. Problem se javlja i kada rezultat genetskog testiranja bude negativan, a IHC pokaže odsutnost *MSH2* i *MSH6* ili odsutnost samo *MSH6* i samo *PMS2*. Pacijentima tada nije potvrđena dijagnoza LS, ali i dalje se preporuča kontrola i postupak s njima kao da im je dokazan LS. (24)

Kliničar je dužan upozoriti najbliže članove obitelji na postojeći rizik za razvoj tumora. Svi pacijenti sa LS ili sumnjom na LS moraju biti upućeni na genetsko savjetovanje i, ukoliko je potrebno, na genetsko testiranje. Taj korak nije važan samo za pacijenta, već i za njegove srodnike jer se tada i za njih mijenja postupak liječnika prema njima. Kad je delecijaska mutacija koja potvrđuje LS detektirana genetskim testiranjem u pacijenta, najbližim srodnicima valja ponuditi mogućnost testiranja na točno tu mutaciju. Maloljetnicima u slučaju LS nije potrebno ponuditi mogućnost genetskog testiranja. Prema srodnicima kojima je dokazana mutacija ili su odbili testiranje postupa se kao da imaju LS. Protokol postupanja prema svim osobama u obitelji s dokazanom mutacijom sastoji se od kolonoskopskog skrininga za CRC i redovnog kolonoskopskog pregleda s uklanjanjem makroskopski vidljivih lezija svake 3 godine. Studije su pokazale da je takav pristup pacijentima s dokazanim HNPCC mutacijama smanjio ranu pojavu CRC za više od 50% i ukupnu smrtnost za oko 65% u obiteljima pogođenim HNPCC. (6, 23)

Ako u obitelji nije detektirana delecijaska mutacija koja dokazuje LS, tada srodnici pod rizikom mogu ići na skrining, ali šanse da su naslijedili bolest se drastično smanjuju. Pa ipak, treba imati na umu posljedice samog slanja pacijenata i njihovih srodnika na testiranje. Ukoliko liječnik samo izrazi sumnju da bi mogla postojati bolest unutar obitelji, pacijent će vjerojatno biti zabrinut i nakon negativnih rezultata testiranja. Priložena

tablica najbolje pokazuje posljedice genetskog testiranja na mentalno stanje pacijenata.
(6, 23) (Tablica 4, izvor 13)

Tablica 4 Potencijalne posljedice testiranja za HCC
POZITIVAN REZULTAT GENETSKOG TESTIRANJA
Pozitivne posljedice
Otklanjanje neizvjesnosti
Rano otkrivanje polipa i prevencija karcinoma
Veća mogućnost planiranja budućnosti, uključujući planiranje obitelji i karijere
Povećana suradljivost pri skriningu kolonoskopijom
Veća mogućnost odabira operacije ili pristupa liječenju
Negativne posljedice
Psihološka uznemirenost; anksioznost, depresija, ljutnja, poricanje
Promjene u obiteljskoj psihosocijalnoj dinamici
Stigmatizacija
Povećani strah od operacije ili smrti
50 %-tni rizik nasljeđivanja bolesti u djece
Krivnja za bolest u djece
Briga o diskriminaciji – osiguranje i zapošljivost
Operacija kolona i moguće promjene u načinu života
NEGATIVAN REZULTAT GENETSKOG TESTIRANJA
Pozitivne posljedice
Otklanjanje neizvjesnosti
Djeca nemaju rizik obolijevanja
Manje pretraga i manji trošak
Bolje zdravstveno osiguranje
Negativne posljedice
Krivnja ako su drugi članovi pogođeni
NEISKLJUČIV REZULTAT
Negativne posljedice

Lažna osjetljivost ili sigurnost
Neisključivost rizika za bolest
Potreba za daljnjim skriningom
Zbunjenost ili anksioznost

6. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Učinkovito liječenje karcinoma u LS počinje ponajprije s kliničkom evaluacijom, a zatim s evaluacijom s genetičkog stajališta. Važno je imati na umu da se LS manifestira najviše sa CRC pa će o njemu biti najviše riječi.

Američko društvo za rak (ACS) preporučilo je protokole liječenja kolorektalnog karcinoma prema TNM kliničkom stadiju karcinoma. (21) T označava stupanj penetracije tumora u stijenku crijeva, N prisutnost malignih stanica u lokalnim limfnim čvorovima, a M prisutnost udaljenih metastaza kao što je objašnjeno u tablici. (Tablica 5, izvor 19)

Tablica 5 Pojašnjenje TNM oznaka	
Penetracija tumora	
Tis	Tumor <i>in situ</i>
T1	Tumor je probio sumukozni sloj
T2	Tumor je dosegao misicni sloj, ali ga ne probija
T3	Tumor je probio misicni sloj i dosegao okolno masno tkivo
T4	Tumor je dosegao okolne organe ili probija visceralni peritonej
Limfni čvorovi	
N0	Nije detektirana prisutnost u limfnim čvorovima
N1	Zahvaćena do 3 perirektalna ili perikolična čvora
N2	Zahvaćena 4 ili više perirektalna ili perikolična čvora
Metastaze	

MX	Ne može se utvrditi prisutnost metastaza
M0	Uvrđena odsutnost udaljenih metastaza
M1	Potvrđene udaljene metastaza

Iz toga slijedi klasifikacija po stadijima. (Tablica 6, izvor 21)

Tablica 6 TNM klasifikacija stadija			
Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
III	T1 ili T2	N1 ili N2	M0
	T3 ili T4	N1 ili N2	M0
IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Stadij 0 rani je stadij CRC. Prisutna je lezija koja nije probila podsluznicu te je kirurško uklanjanje lezije jedini izbor terapije. Kolonoskopski se pristupa lokalnoj eksciziji. U slučaju lezije koja je prevelika za kolonoskopsko uklanjanje, pristupa se parcijalnoj kolektomiji. (20)

Stadij I označuje dublju penetraciju karcinoma u stijenku. Može se pristupiti uklanjanju lezije kolonoskopski uz dokaz da su rubovi nakon ekscizije slobodni od malignih stanica. U tom slučaju daljnje liječenje nije potrebno. Međutim, za sve karcinome koji nisu nastali iz polipa standardni je postupak isti – parcijalna kolektomija s uklanjanjem lokalnih limfni čvorova. (20)

Stadij II označuje proboj karcinomske lezije kroz stijenku crijeva bez proširenja u limfne čvorove. Parcijalna kolektomija s uklanjanjem limfnih čvorova standardni je postupak u ovom slučaju. Svi liječnici ne slažu se o potrebi za kemoterapijom u stadiju II, ali svakako je indicirana ukoliko postoje neki od sljedećih rizičnih čimbenika za

recidiv: visoki gradus (abnormalnost stanica), naknadno utvrđena invazija u lokalne limfne čvorove, kirurg nije uklonio barem 12 limfnih čvorova, prisutnost malignih stanica blizu ruba uklanjanja, karcinom fizički opstruira kolon, karcinom je uzrokovao perforaciju kolona. (20)

Stadij III utvrđen je kada se dokaže invazija malignih stanica u lokalne limfne čvorove. Standardna terapija je parcijalna kolektomija s uklanjanjem lokalnih limfnih čvorova praćena adjuvantnom kemoterapijom. Protokoli kemoterapije koji se ovdje koriste su FOLFOX (5-fluorouracil, leukovorin, oksaliplatin) i CapeOx (kapecitabin, oksaliplatin). Neki pacijenti zbog starosti i drugih medicinskih stanja dobivaju samo kombinaciju 5-fluorouracila sa leukovorinom ili kapecitabinom. Kombinacija radijacijskog liječenja i kemoterapije propisana je kada pacijent ne može pristupiti kirurškom liječenju. (20)

Stadij IV označava prošireni metastatski karcinom i zahtjeva najagresivnije liječenje. Kirurško odstranjenje neće izliječiti tumor, ali odstranjenje metastaza, parcijalna ili potpuna kolektomija pomažu u duljem preživljenju. Ablacija ili embolizacija metastaza u jetri također dolaze u obzir. Kemoterapija kombinira se sa ciljanom terapijom. Brojni su protokoli i kombinacije lijekova u uporabi i kombiniraju se ovisno o prethodnom liječenju i općem stanju pacijenta jer su neki više agresivni od drugih. Kemoterapeutski lijekovi bez ciljanog djelovanja najčešće u uporabi su 5-fluorouracil, oksaliplatin, kapecitabin, leukovorin i irinotekan. Ciljani kemoterapeutski lijekovi koji se koriste u kombinaciji ili potpuno samostalno djeluju protiv biološke aktivnosti faktora VEGF i EGFR. Blokatori VEGF u uporabi su bevacizumab, ziv-aflibercept i ramucirumab, a blokatori EGFR u uporabi su cetuksimab i panitumumab. (20)

Navedeni protokoli liječenja svih stadija koriste se u svim slučajevim CRC neovisno radi li se o nasljednom ili sporadičnom karcinomu. Dakle, pacijent s Lynch sindromom koji ima neki od stadija CRC bit će liječen isto kao i pacijent s CRC kojem nije dijagnosticiran LS. Međutim, sve se više intenzivno radi na ciljanoj imunoterapiji za pacijente s tumorima s MMR defektom. Pembrolizumab i nivolumab su antitijela koje zaustavlja blokiranje imunološkog sustava da napadne tumorske stanice. Ipilimumab je antitijelo koje blokira CTLA-4, blokator T-stanične imunosti. Sam pembrolizumab i kombinacija ipilimumaba i nivolumaba su evaluirani u pacijenata s metastatskim MSI

kolorektalnim tumorom kod kojih protokoli kemoterapije nisu bili učinkoviti. Pokazali su se učinkovitima u liječenju tumora s MSI. (3)

7. ZAKLJUČAK

Poznavanje genetike Lynch sindroma pokazalo se najkorisnijim u dijagnostici, ali ključno je i za liječenje te praćenje pacijenata zbog relativno rane pojave tumora. Obitelji s članovima kojima je dokazan LS mogu pravovremeno biti obaviještene o svom riziku što sa sobom nosi i pravovremeno otkrivanje i liječenje karcinoma. Iako još mnogo toga nije razjašnjeno u ljudskoj genetici, daljnjim istraživanjima ne samo što će se povećati znanje o sindromima, nego će se i povećati terapijska učinkovitost. Valja naglasiti da je antitumorska imunoterapija obećavajuća upravo zbog relativno dobrog poznavanja mutacija koje dovode do MSI.

ZAHVALE

Svima koji su tijekom mog fakultetskog školovanja bili uz mene zahvaljujem na podršci. Neizmjerno mi je drago što imam mamu Jasminku, tatu Ivana i brata Davora bez čije podrške ne bih mogla i prijatelje na fakultetu i izvan njega koji su uvijek bili spremni slušati moje jadikovke. Moje najbolje prijateljice, Lana Ljubičić i Sara Krofl, zaslužuju posebnu pohvalu za sve dobre i loše situacije koje su uz mene proživjele.

Mnogi će profesori ostati u mom sjećanju, ali uvijek ću biti zahvalna prof. dr. sc. Ljiljani Šerman na vječnoj motivaciji za daljnje učenje o ljudskoj genetici. Posebno zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Tamari Nikuševoj Martić što me već na prvoj godini fakulteta zainteresirala za molekularni dio medicine i, naravno, hvala joj na podršci za pisanje ovog diplomskog rada.

LITERATURA

1. Damjanov S, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija: četvrto prerađeno i dopunjeno izdanje. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Cooper GM, Hausman RE. Stanica: Molekularni pristup. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
3. Duraturo F, Liccardo R, De Rosa M, Izzo P. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges (Review). *Oncology Letters*. 2019;
4. Valle L, Vilar E, Tavtigian S, Stoffel E. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *The Journal of Pathology*. 2019;247(5):574-588.
5. Keränen A, Ghazi S, Carlson J, Papadogiannakis N, Lagerstedt-Robinson K, Lindblom A. Testing strategies to reduce morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018;53(12):1535-1540.
6. Han J, Spigelman A. Adherence to guidelines for the referral of patients with colorectal cancer and abnormal tumour tissue testing for assessment of Lynch syndrome. *ANZ Journal of Surgery*. 2019;
7. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Research*. 2018;11(4):264-273.
8. Brosens LA, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening. *Surgical Clinics of North America*. 2015;95(5):1067-1080.
9. Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: Molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2008;129(7-8):391-407.
10. Bagshaw A. Functional Mechanisms of Microsatellite DNA in Eukaryotic Genomes. *Genome Biology and Evolution*. 2017;9(9):2428-2443.
11. Vieira M, Santini L, Diniz A, Munhoz C. Microsatellite markers: what they mean and why they are so useful. *Genetics and Molecular Biology*. 2016;39(3):312-328.
12. Abdurakhmonov IY. Introduction to Microsatellites: Basics, Trends and Highlights. U: Abdurakhmonov IY, ur. *Microsatellite Markers*. S.l.: InTech; 2016.

- 13.** Todorčić Z. Genetsko savjetovanje i testiranje nasljednoga kolorektalnog karcinoma. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014.
- 14.** MLA CE Course Manual: Molecular Biology Information Resources (Genetics Review: Chromosome Band Numbers) [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [pristupljeno 12.06.2019.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Class/MLACourse/Original8Hour/Genetics/chrombanding.html>
- 15.** Genetic testing for Lynch syndrome [Internet]. Stanfordhealthcare.org. 2019 [pristupljeno 12.06.2019.]. Dostupno na: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/lynch-syndrome/hnpcc-diagnosis/genetic-testing.html>
- 16.** Revised Bethesda guidelines for testing [Internet]. Stanfordhealthcare.org. 2019 [pristupljeno 12.06.2019.]. Dostupno na: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/lynch-syndrome/hnpcc-diagnosis/testing-guidelines.html>
- 17.** Gaillard F. Amsterdam criteria for HNPCC | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia.org. 2019 [pristupljeno 12.06.2019.]. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/amsterdam-criteria-for-hnpcc>
- 18.** Gaillard F. Bethesda criteria of hereditary non-polyposis colorectal cancer | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia.org. 2019 [pristupljeno 12.06.2019.]. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/bethesda-criteria-of-hereditary-non-polyposis-colorectal-cancer?lang=us>
- 19.** Smith N, Shihab O, Arnaout A, Swift R, Brown G. MRI for Detection of Extramural Vascular Invasion in Rectal Cancer. American Journal of Roentgenology. 2008;191(5):1517-1522.
- 20.** Treatment of Colon Cancer, by Stage [Internet]. Cancer.org. 2019 [pristupljeno 16.06.2019.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/treating/by-stage-colon.html>
- 21.** [Internet]. Hopkinsmedicine.org. 2019 [pristupljeno 16.06.2019.]. Dostupno na: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/pdfs/small_large_intestine/sporadic_nonhereditary_colorectal_cancer.pdf

- 22.** Colorectal Cancer - Types of Treatment [Internet]. Cancer.Net. 2019 [pristupljeno 16.06.2019]. Dostupno na: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/types-treatment>
- 23.** Hadley D, Jenkins J, Dimond E, de Carvalho M, Kirsch I, Palmer C. Colon Cancer Screening Practices After Genetic Counseling and Testing for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(1):39-44.
- 24.** Cohen S, Pritchard C, Jarvik G. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2019;20(1).
- 25.** General Surgery - Genetics of Colorectal Cancer [Internet]. General.surgery.ucsf.edu. 2019 [pristupljeno 16.06.2019]. Dostupno na: <https://general.surgery.ucsf.edu/conditions--procedures/genetics-of-colorectal-cancer.aspx>
- 26.** [Internet]. E-skola.biol.pmf.unizg.hr. 2019 [pristupljeno 16.06.2019]. Dostupno na: <http://e-skola.biol.pmf.unizg.hr/popravak.jpg>
- 27.** [Internet]. Kosmos.icm.edu.pl. 2019 [pristupljeno 16.06.2019]. Dostupno na: <http://kosmos.icm.edu.pl/PDF/1999/353.pdf>
- 28.** What is Lynch Syndrome? [Internet]. <https://kintalk.org>. 2019 [pristupljeno 16.06.2019]. Dostupno na: <https://kintalk.org/lynch/>

ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Koprivnici 24. studenog 1994 godine. Pohađala sam Osnovnu školu „Antun Nemčić Gostovinski“ i Gimnaziju „Fran Galović“ u Koprivnici. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013. godine.

Tijekom studija radila sam kao demonstrator na Katedri za fiziku i biofiziku pune četiri godine. Tijekom treće i četvrte godine studija sudjelovala sam u istraživanju u Klinici za tumore KBC-a Sestre Milosrdnice pod nazivom *Defining the health-related quality of life in localized and advanced stages of breast cancer – First step towards hereditary cancer genetic counseling*. Krajem pete godine bila sam na kliničkoj rotaciji iz kardiologije u Houstonu u bolnici Memorial Hermann – Texas Medical Center. Također, pohađala sam radionice Studentske ekipe prve pomoći te sudjelovala na organiziranim radionicama za studente izvan Zagreba (Ljetna škola intervencijske radiologije u Rijeci i Praktična znanja za studente u Splitu). Tijekom 6. godine studija kratko sam radila i kao studentski promotor za Bayer d.o.o.

Aktivno sam učila tri strana jezika tijekom svog školovanja: engleski, njemački i švedski.