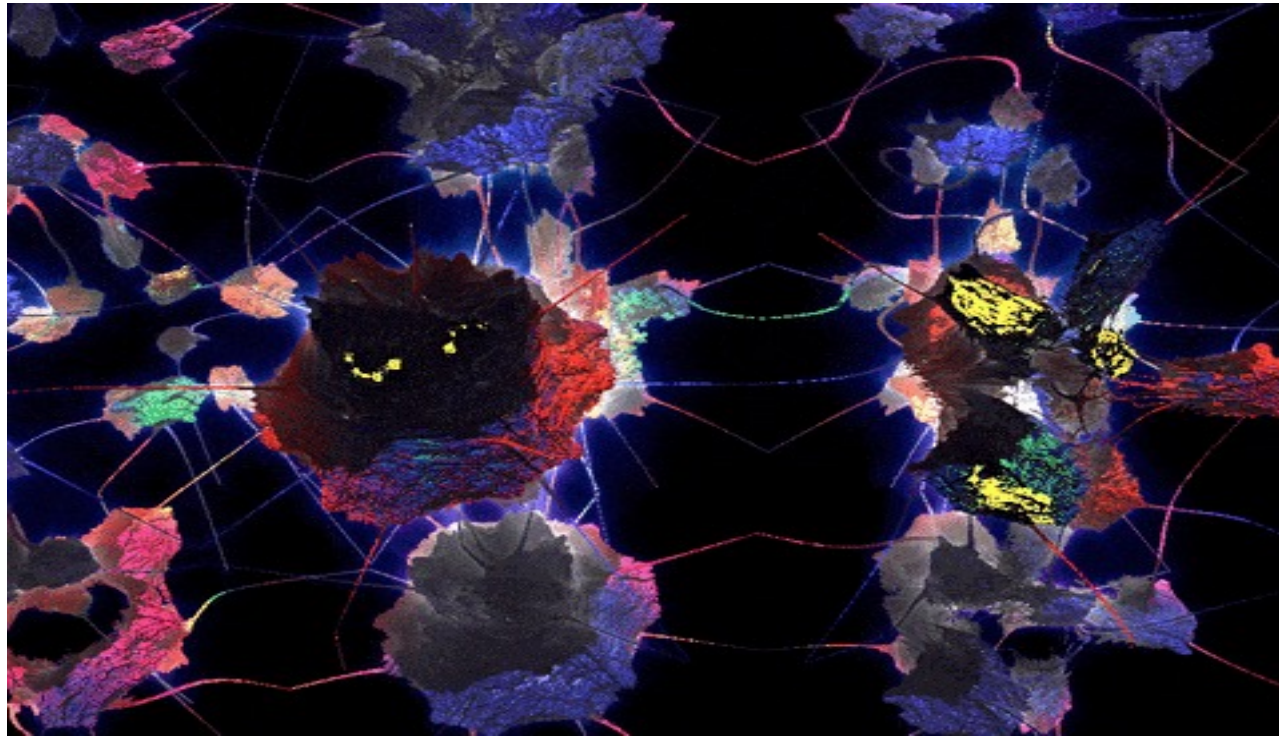


Γενετική του καρκίνου

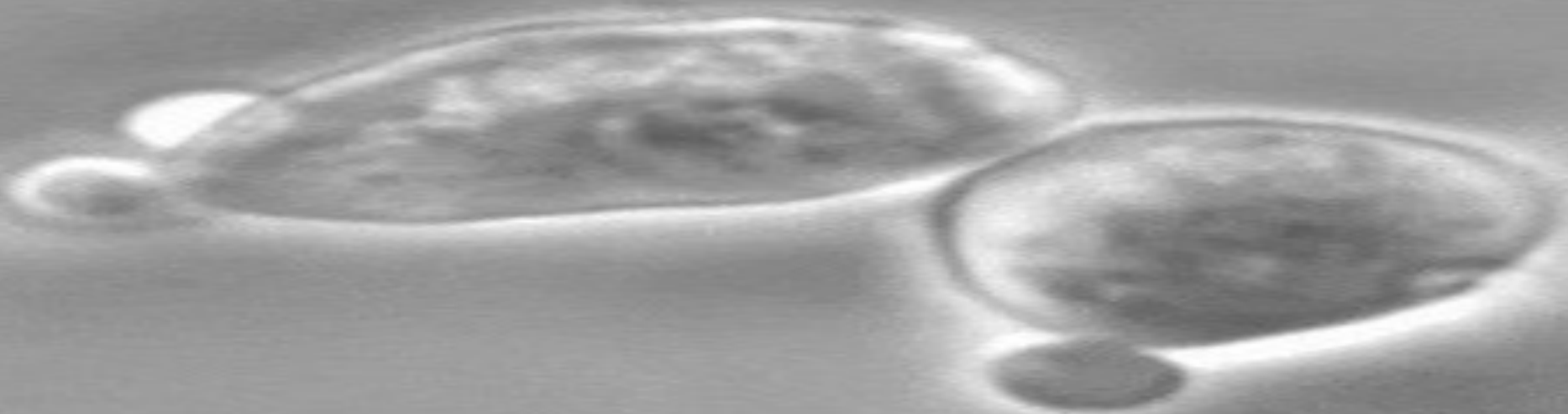
Γενετικά νοσήματα

Οι περισσότεροι καρκίνοι δεν μπορούν να εξηγηθούν χρησιμοποιώντας μονογονιδιακά πρότυπα κληρονομικότητας χωρίς αυτό να αναιρεί την αδιαμφισβήτητη γενετική τους συνιστώσα.

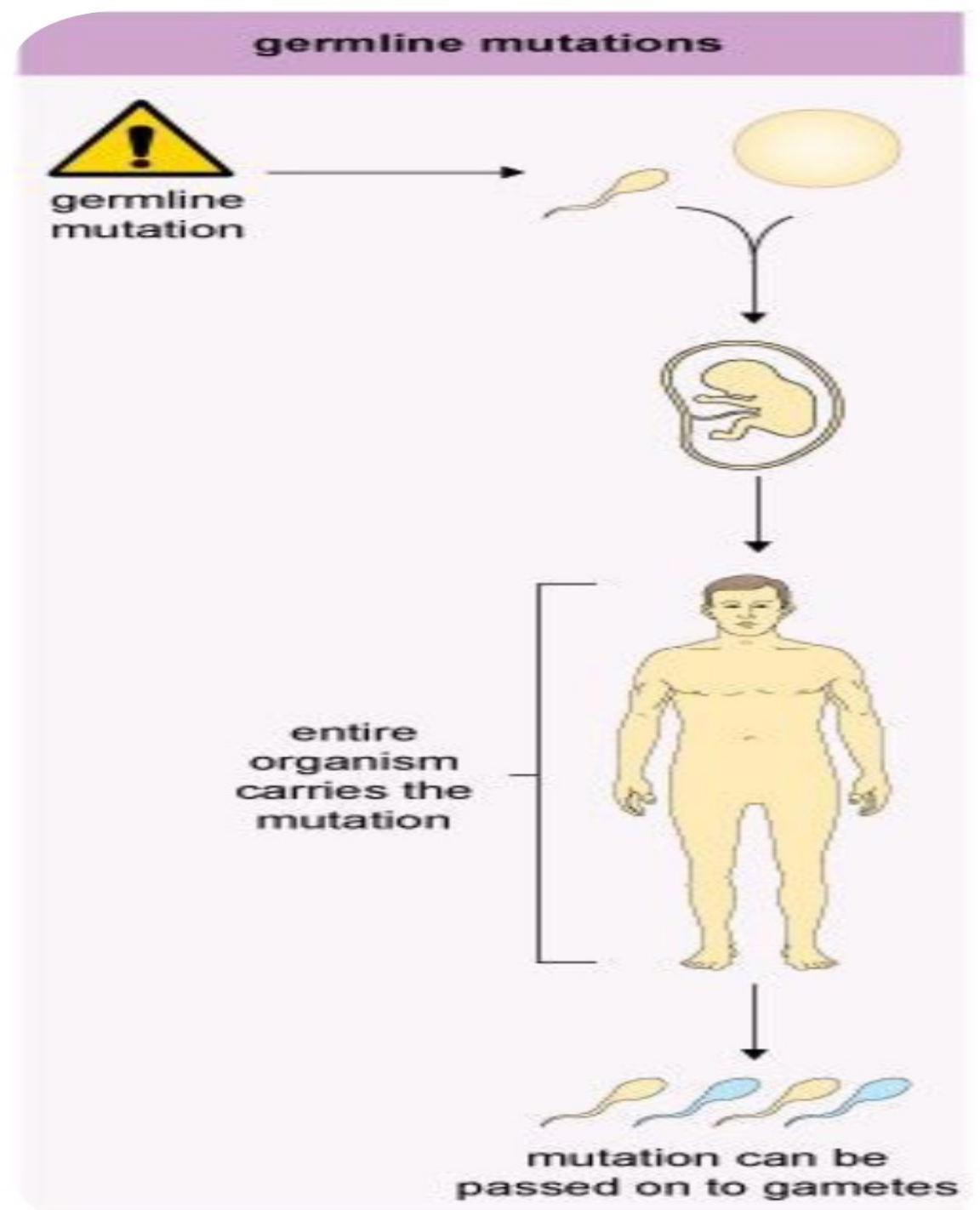


Μελέτες έχουν δείξει ότι συγγενείς πρώτου βαθμού ενός καρκινοπαθή έχουν συνήθως αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν τον ίδιο ή παραπλήσιο καρκίνο ως αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης εξαιτίας κληρονομούμενης ανωμαλίας μέσω των γαμετών.

Tom Hick 2010



Μελέτες έχουν δείξει ότι συγγενείς πρώτου βαθμού ενός καρκινοπαθή έχουν συνήθως αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν τον ίδιο ή παραπλήσιο καρκίνο ως αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης εξαιτίας κληρονομούμενης ανωμαλίας μέσω των γαμετών.



Το (γενετικό) φύλο καθορίζεται χρωμοσωμικά κατά τη γονιμοποίηση ανάλογα με το χρωμόσωμα του σπερματοζωαρίου (X ή Y).

Ο καρυότυπος

(46, XY ή 46, XX) του εμβρύου καθορίζει αν η αρχέγονη γονάδα θα διαφοροποιηθεί σε όρχι ή ωοθήκη (γοναδική διαφοροποίηση) (Sinisi et al 2003). Σε Y λοιπόν χρωμόσωμα, γίνεται διαφοροποίηση της αδιαφοροποίητης γονάδας σε όρχι ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις σχηματίζεται ωοθήκη. Το ρυθμιστικό γονίδιο του Y χρωμοσώματος που καθορίζει το φύλο (**Sex determining Region of Y [SRY]**) είναι το (μόνο) γονίδιο που απαιτείται από το Y χρωμόσωμα για τη διαφοροποίηση σε όρχι

From the Johns Hopkins Children's Center, this booklet is designed to help parents and patients

The karyotype determines if a child is 46,XX, 46,XY

Last Updated: March 15, 2016

Ο καρυότυπος

(46, XY ή 46, XX) του εμβρύου καθορίζει αν η αρχέγονη γονάδα θα διαφοροποιηθεί σε όρχι ή ωοθήκη (γοναδική διαφοροποίηση) (Sinisi et al 2003). Σε Y λοιπόν χρωμόσωμα, γίνεται διαφοροποίηση της αδιαφοροποίητης γονάδας σε όρχι ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις σχηματίζεται ωοθήκη. Το ρυθμιστικό γονίδιο του Y χρωμοσώματος που καθορίζει το φύλο (Sex determining Region of Y [SRY]) είναι το (μόνο) γονίδιο που απαιτείται από το Y χρωμόσωμα για τη διαφοροποίηση σε όρχι

XX testicular/ovotesticular DSD (differences of sex development) due to *SRY* (sex-determining region on the Y chromosome) translocation. Literature review current through: UpToDate Sep 2022.

Causes of differences of sex development

Authors: Yee-Ming Chan, MD, PhD, Lynne L Levitsky, MD

Η πρώτη φάση του ωοθηκικού κύκλου κατά την οποία εξελίσσεται το ωοθυλάκιο ονομάζεται ωοθυλακική φάση και σε αυτή γίνεται προοδευτική αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου

Σε φυσιολογικές συνθήκες (και ενώ έχει προηγηθεί η δράση της FSH και έχει δημιουργηθεί οιστρογονικό μικροπεριβάλλον στο ωοθυλάκιο), 14 περίπου ημέρες πριν από την επόμενη εμμηνορρυσία (κάτω από την επίδραση της εκκριτικής αιχμής της LH) γίνεται η ωοθυλακιορρηξία.

Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου ακολουθεί η δεύτερη φάση του ωοθηκικού κύκλου και σε αυτή το ραγέν ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο (ωχρινική φάση). Αυτή η φάση του κύκλου ονομάζεται και (οιστρογονο)-προγεστερονική επειδή σε αυτή εκκρίνονται από το ωχρό σωματίο, οιστρογόνα και, κυρίως, προγεστερόνη. Η τελευταία αυξάνεται προοδευτικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης και παίζει ουσιαστικό ρόλο στις δομικές και βιοχημικές μεταβολές του ενδομητρίου (Rosario et al 2003). Προς το τέλος του κύκλου σταματά προοδευτικά η λειτουργία του ωχρού σωματίου (η διάρκεια τη ζωής του είναι κατά μέσο όρο 14 ημέρες) και τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ελαττώνονται. Αφού η διάρκεια της ζωής του ωχρού σωματίου είναι περίπου σταθερή, η δεύτερη φάση του κύκλου, μετά την ωοθυλακιορρηξία, είναι συνήθως σταθερής διάρκειας.

Progesterone is a steroid hormone that is responsible for preparing the **endometrium**

Physiology, Ovulation.

Holesh JE, Bass AN, Lord M.
2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022

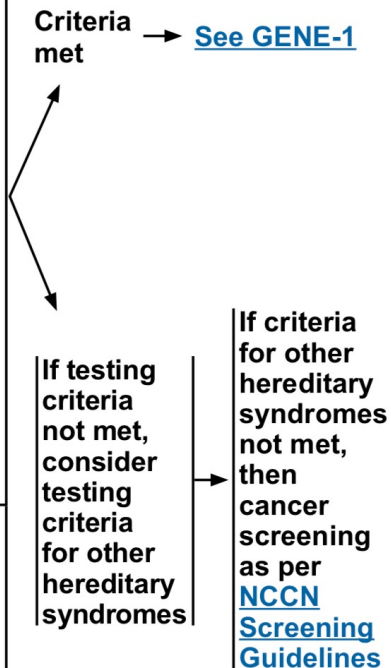
- Female breast cancer diagnosed ≤ 45 . **Επαναδιατύπωση μετά τις κόκκινες υπογραμμίσεις**
- Female breast cancer diagnosed age 46 to 50 if limited or unknown family history, multiple primary breast cancers, or >1 close blood relative with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer diagnosed at any age.
- Female breast cancer diagnosed age >51 with >1 close blood relative with any of the following: breast cancer age ≤ 50 or male breast cancer; ovarian cancer; exocrine pancreatic cancer; or metastatic prostate cancer, intraductal cribriform histology, and high-risk prostate cancer; or three total diagnoses of breast cancer in patient and/or close blood relatives. Close blood relatives include first-, second-, and third-degree relatives on the same side of the family.

UpToDate Sep 2022

patients) [26,27]. For example, in one study of nearly 2984 patients with solid tumors undergoing multigene panel testing, pathogenic germline variants were found in 13 percent, including 282 moderate- and high-penetrance cancer susceptibility genes [27].

TESTING CRITERIA FOR HIGH-PENETRANCE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENES (Specifically *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, and *TP53*. See [GENE-A](#))^{a,e,f,g}

| Testing is clinically indicated in the following scenarios: | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> See General Testing Criteria on CRIT-1. | |
| <ul style="list-style-type: none"> Personal history of breast cancer with specific features: <ul style="list-style-type: none"> ▶ ≤50 y ▶ Any age: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Treatment indications <ul style="list-style-type: none"> – To aid in systemic treatment decisions using PARP inhibitors for breast cancer in the metastatic setting^{h,i} (See NCCN Guidelines for Breast Cancer) – To aid in adjuvant treatment decisions with olaparib for high-risk,^j HER2-negative breast cancer^h ◊ Pathology/histology <ul style="list-style-type: none"> – Triple-negative breast cancer – Multiple primary breast cancers (synchronous or metachronous)^k – Lobular breast cancer with personal or family history of diffuse gastric cancer See NCCN Guidelines for Gastric Cancer ◊ Male breast cancer ◊ Ancestry: Ashkenazi Jewish ancestry ▶ Any age (continued): <ul style="list-style-type: none"> ◊ Family history^l <ul style="list-style-type: none"> – ≥1 close blood relative^m with ANY: <ul style="list-style-type: none"> ▪ breast cancer at age ≤50 ▪ male breast cancer ▪ ovarian cancer ▪ pancreatic cancer ▪ prostate cancer with metastatic,ⁿ or high- or very-high-risk group (Initial Risk Stratification and Staging Workup in NCCN Guidelines for Prostate Cancer) – ≥3 total diagnoses of breast cancer in patient and/or close blood relatives^m – ≥2 close blood relatives^m with either breast or prostate cancer (any grade) | |
| <ul style="list-style-type: none"> Family history of cancer only <ul style="list-style-type: none"> ▶ An affected individual (not meeting testing criteria listed above) or unaffected individual with a first- or second-degree blood relative meeting any of the criteria listed above (except unaffected individuals whose relatives meet criteria only for systemic therapy decision-making).^o <ul style="list-style-type: none"> ◊ If the affected relative has pancreatic cancer or prostate cancer only first-degree relatives should be offered testing unless indicated based on additional family history. ▶ An affected or unaffected individual who otherwise does not meet the criteria above but has a probability >5% of a <i>BRCA1/2</i> pathogenic variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)^p | |



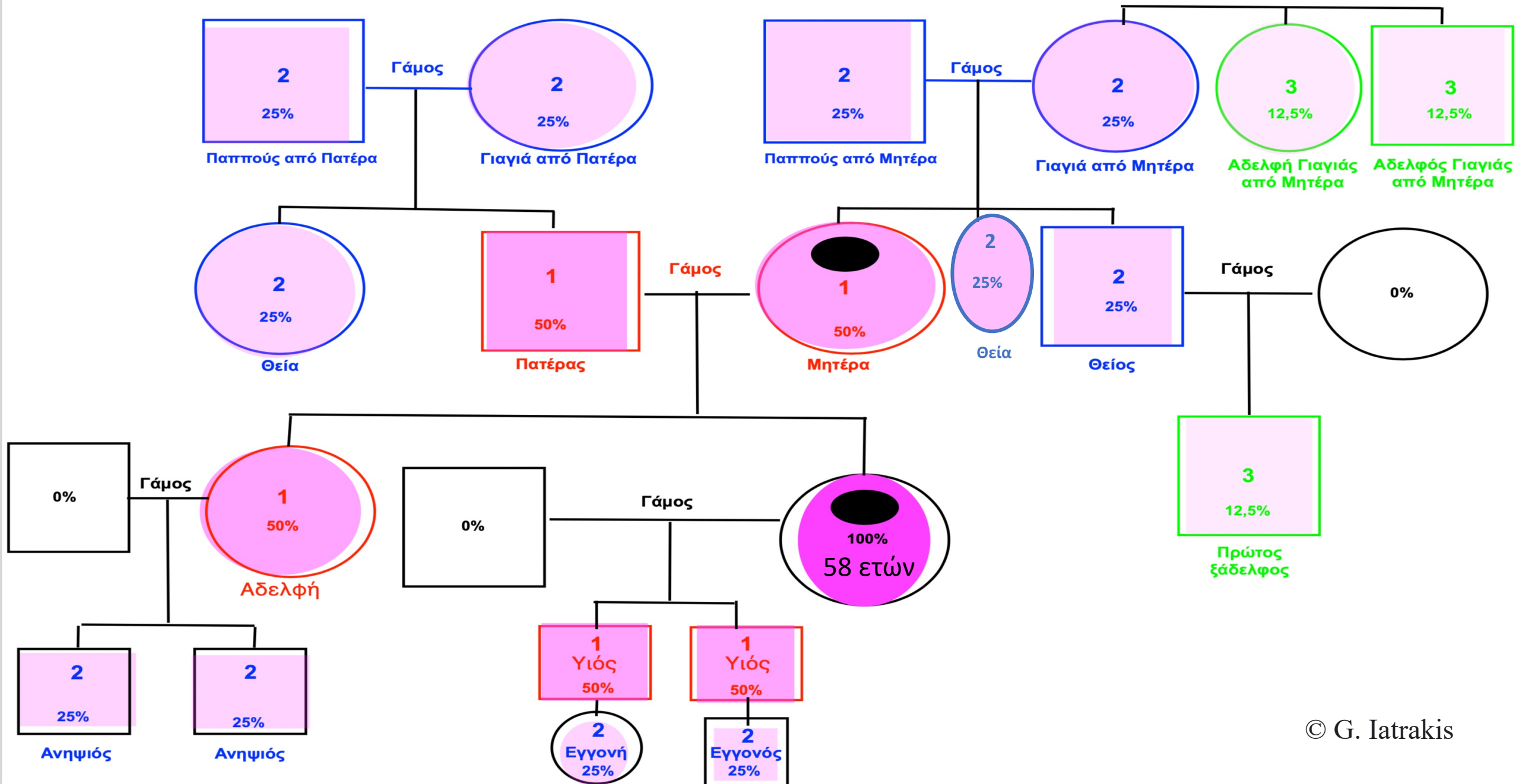
NCCN recommendations have been developed to be inclusive of individuals of all sexual and gender identities to the greatest extent possible. In this guideline, the terms male and female refer to sex assigned at birth.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

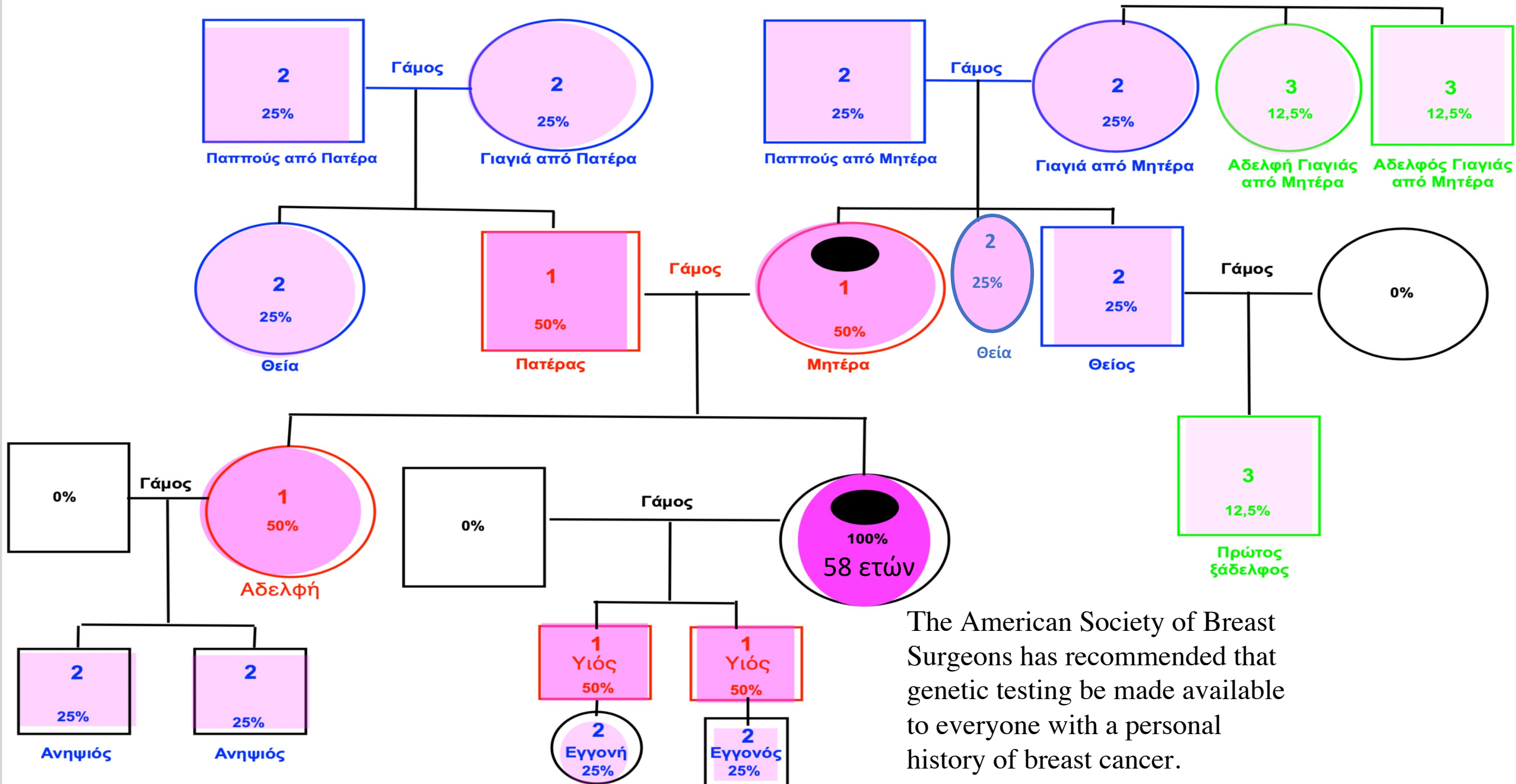
[Continued on CRIT-3](#)

[Footnotes on CRIT-2A](#)

1ου βαθμού συγγενής **2ου βαθμού συγγενής** **3ου βαθμού συγγενής**

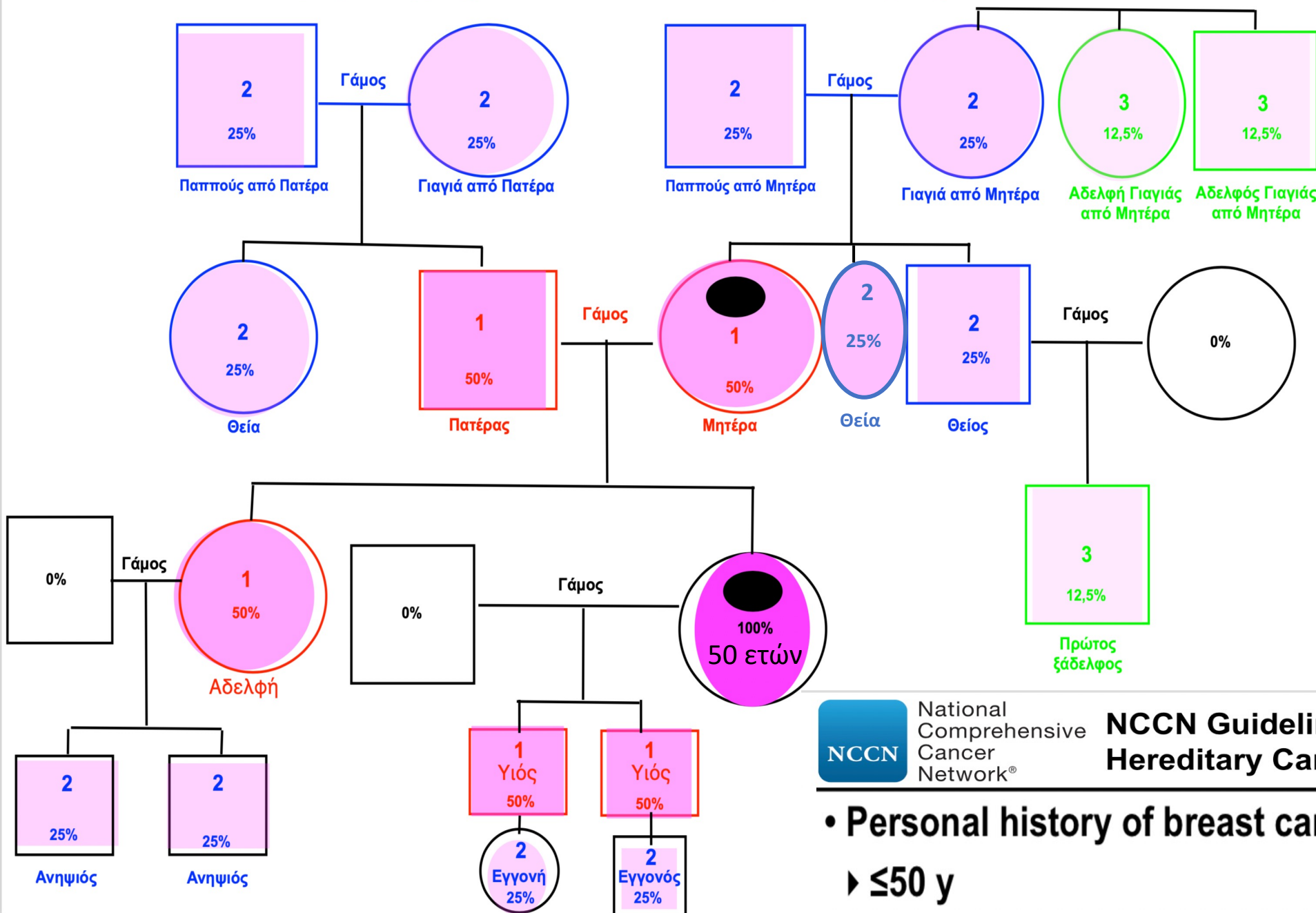


1ου βαθμού συγγενής **2ου βαθμού συγγενής** **3ου βαθμού συγγενής**



The American Society of Breast Surgeons has recommended that genetic testing be made available to everyone with a personal history of breast cancer.

1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

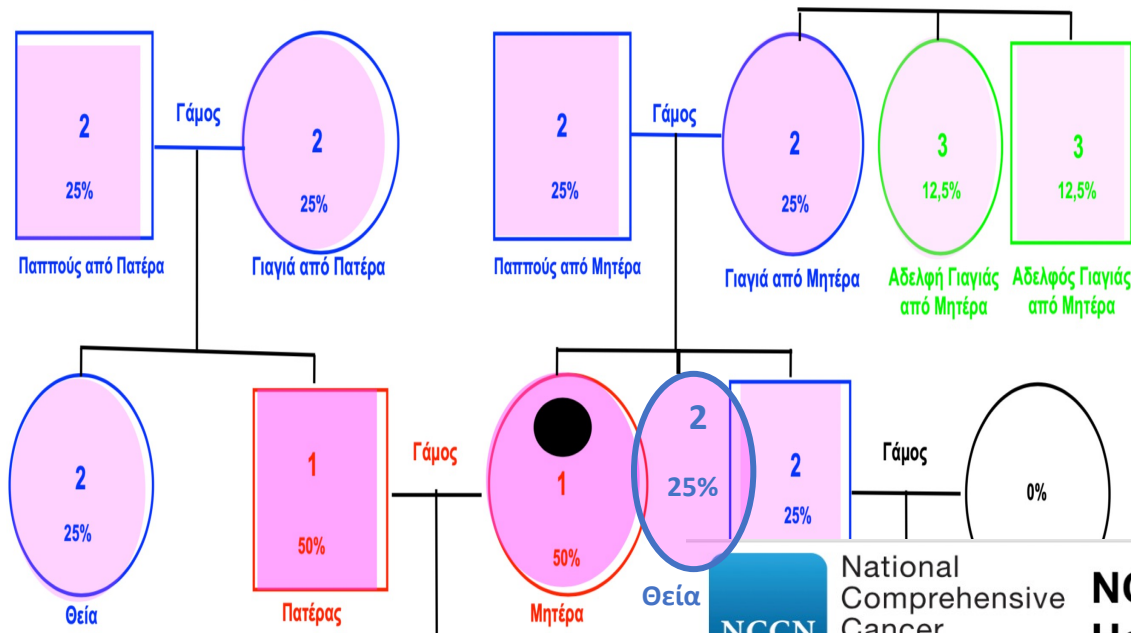


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria

- **Personal history of breast cancer with specific features:**
 - ▶ **≤50 y**

1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

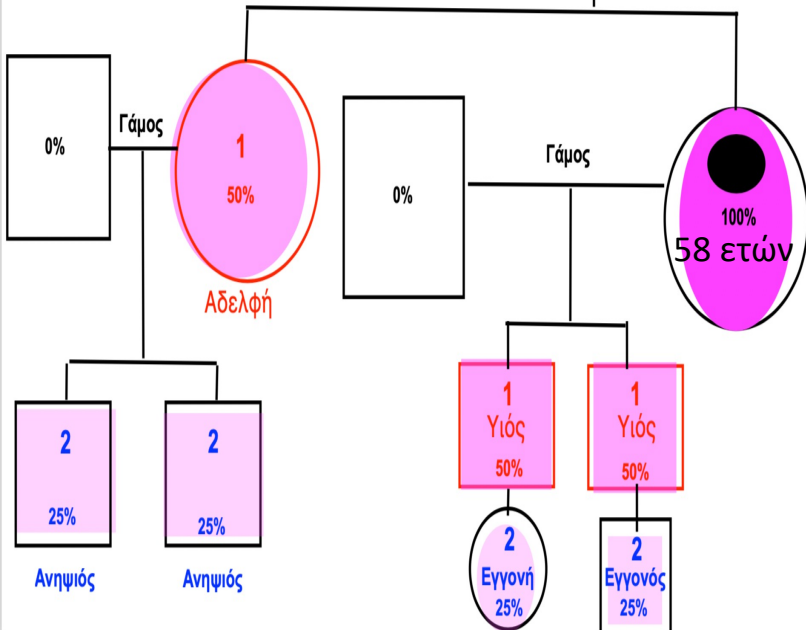


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

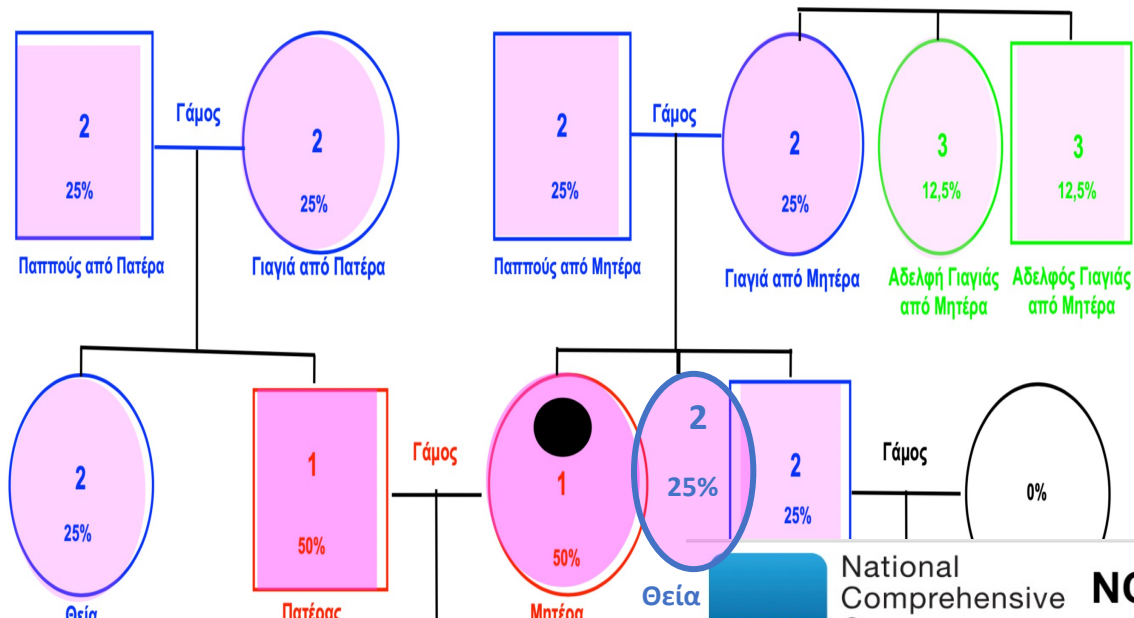
► Any age:

◊ Treatment indications

– To aid in systemic treatment decisions using PARP inhibitors for breast cancer in the metastatic setting^{h,i} ([See NCCN Guidelines for Breast Cancer](#))



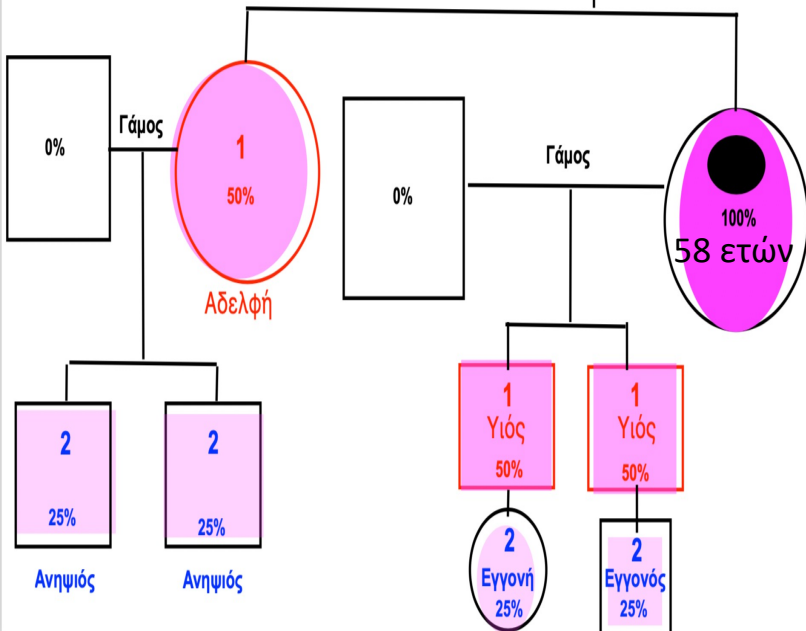
1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής



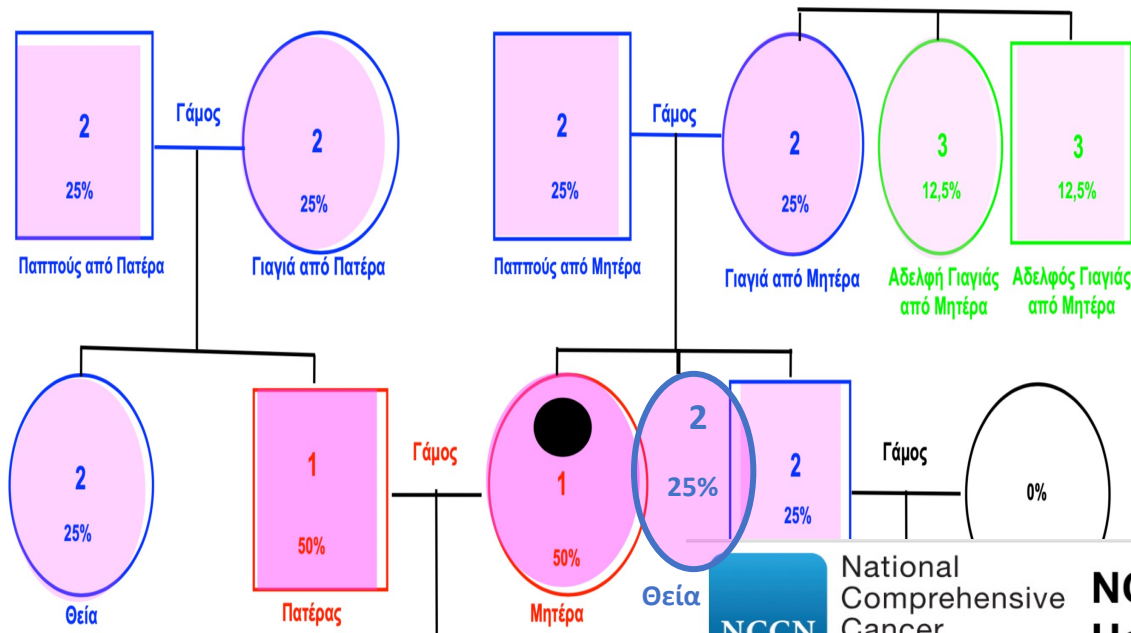
**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

- ▶ **Any age:**
- To aid in adjuvant treatment decisions with olaparib for high-risk, HER2-negative breast cancer^h

Το Lynparza περιέχει τη δραστική ουσία olaparib



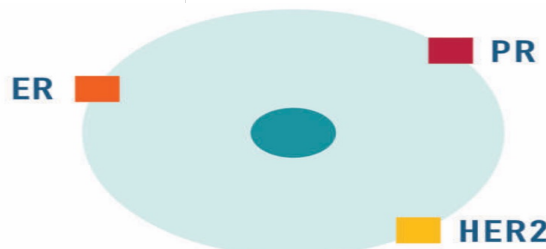
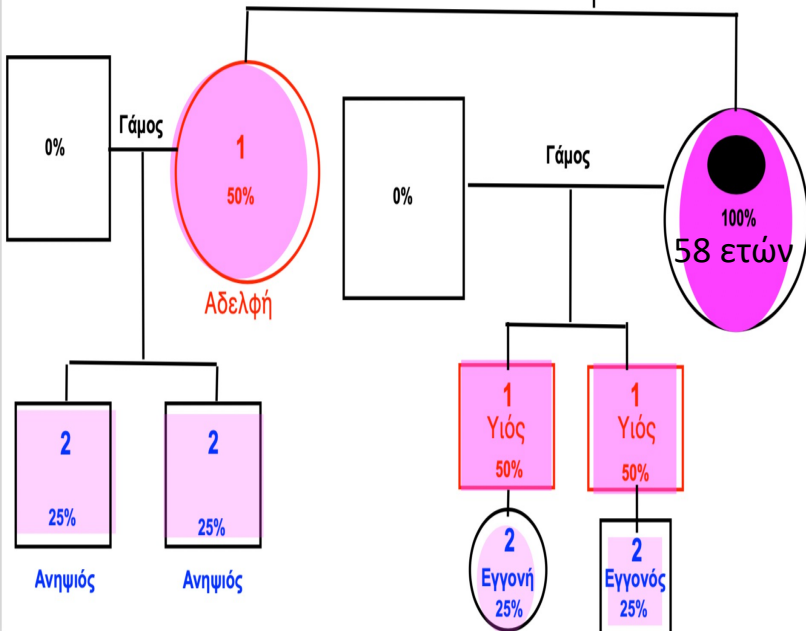
1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής



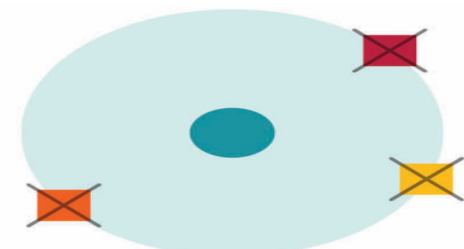
**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

► **Any age:**

◊ **Pathology/histology
– Triple-negative breast cancer**

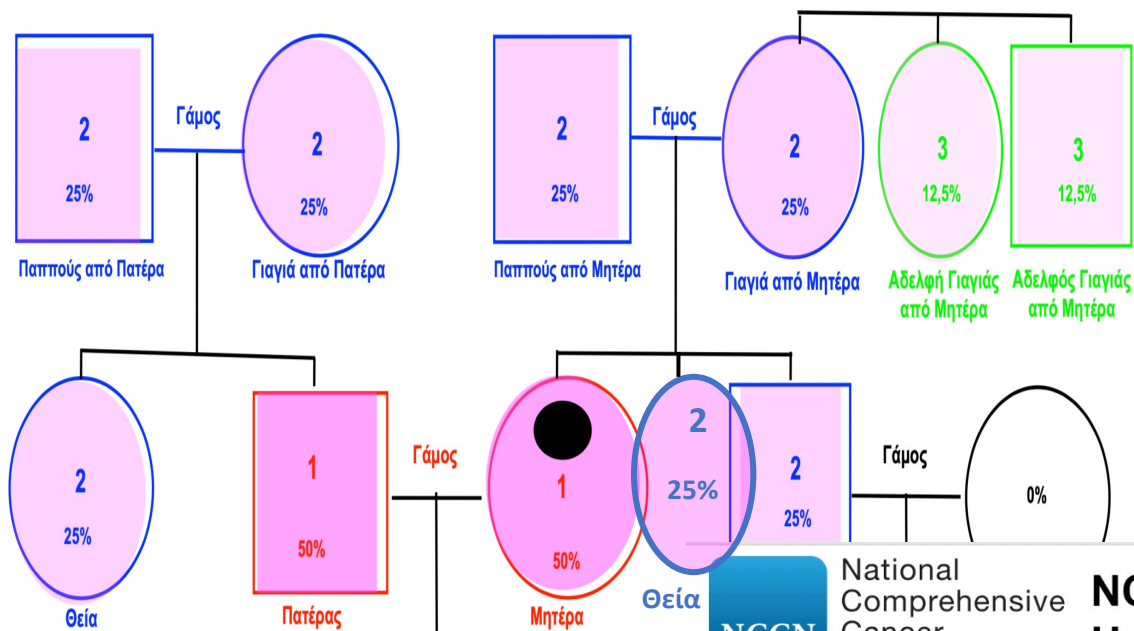


MOST BREAST CANCER CELLS



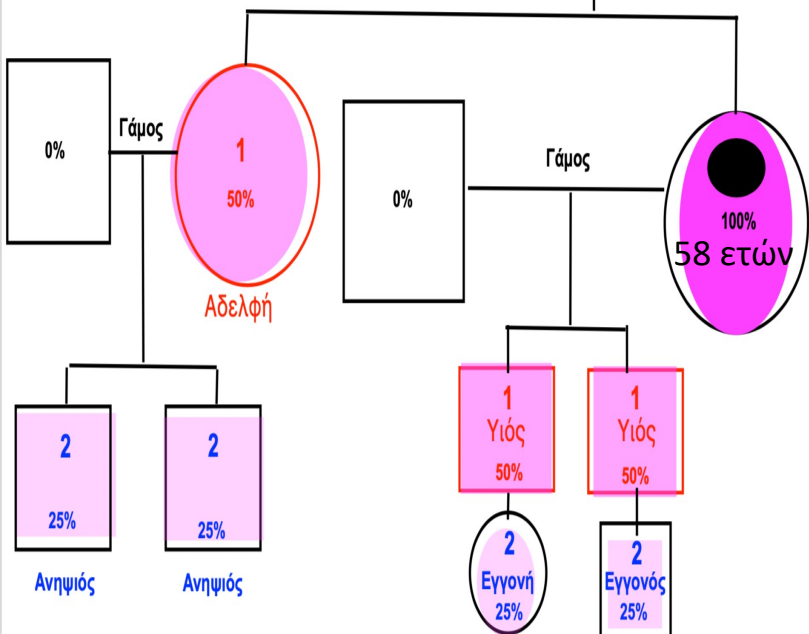
TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER CELLS

1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

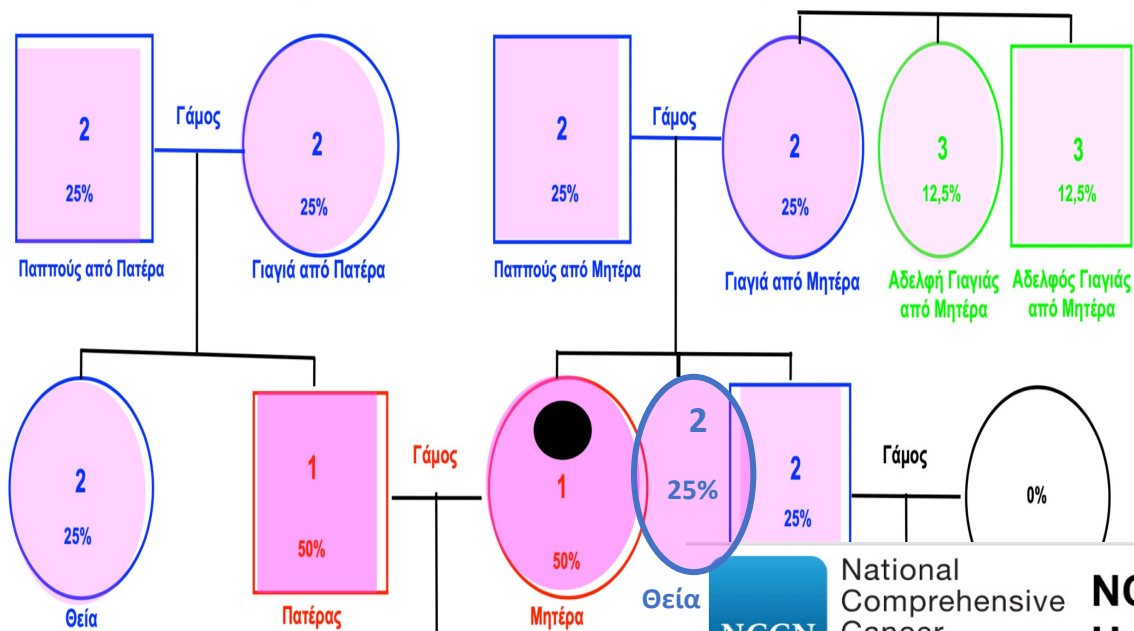


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

► **Any age:**
«Multiple» primary breast cancers
(synchronous or metachronous)



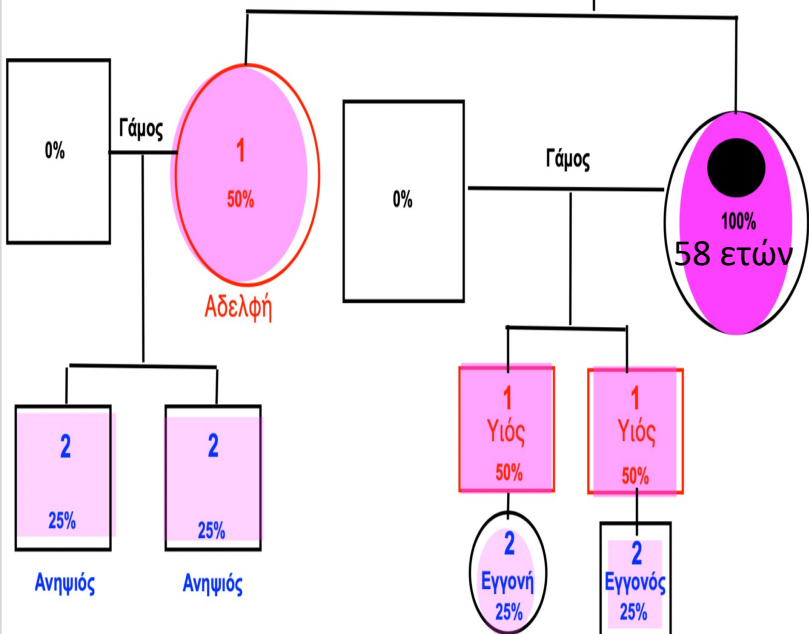
1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής



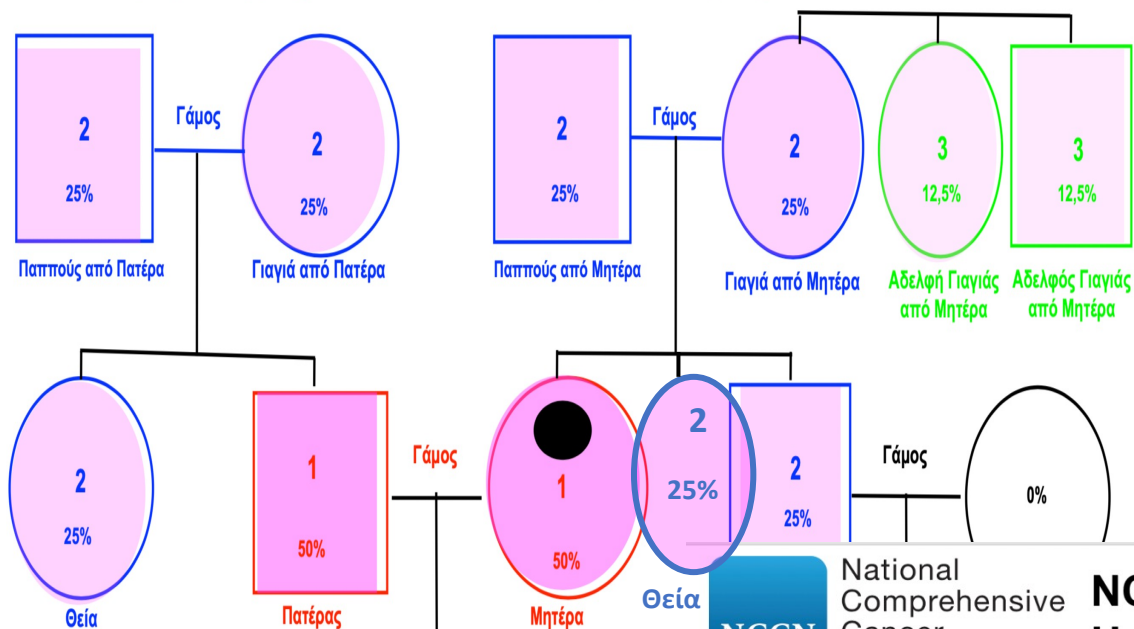
**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

► Any age:

◊ Male breast cancer



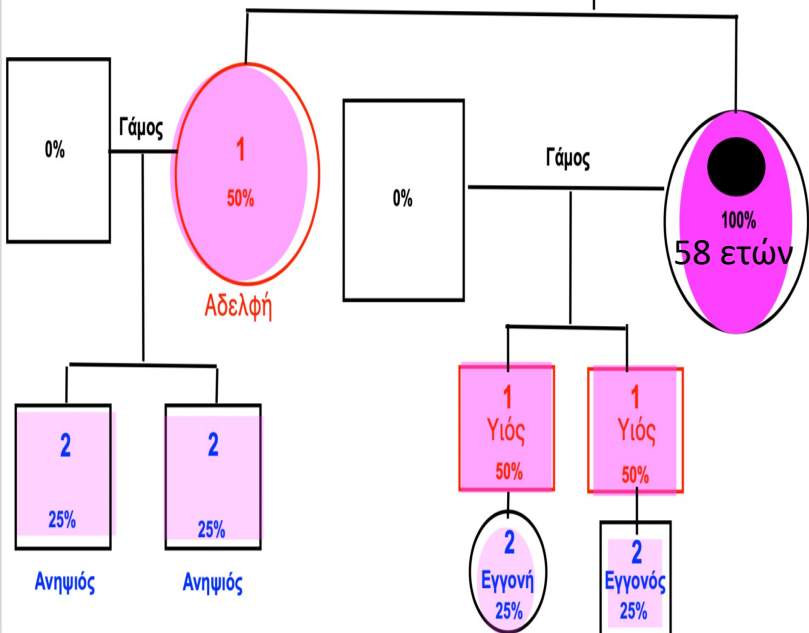
1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής



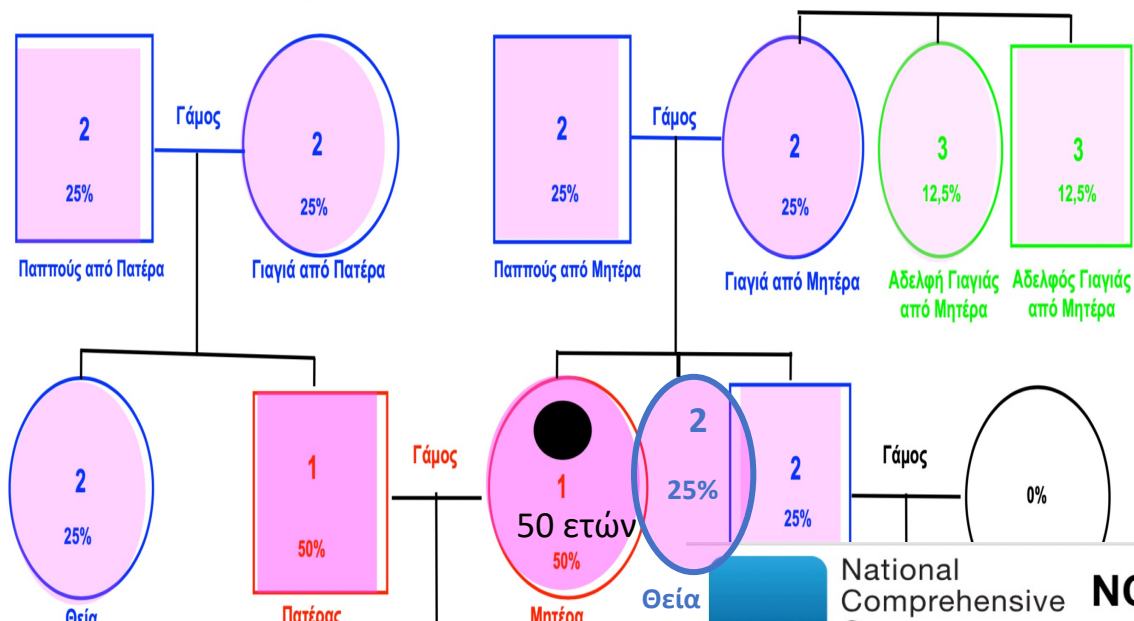
**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

▶ Any age:

◊ Ancestry: Ashkenazi Jewish ancestry



1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

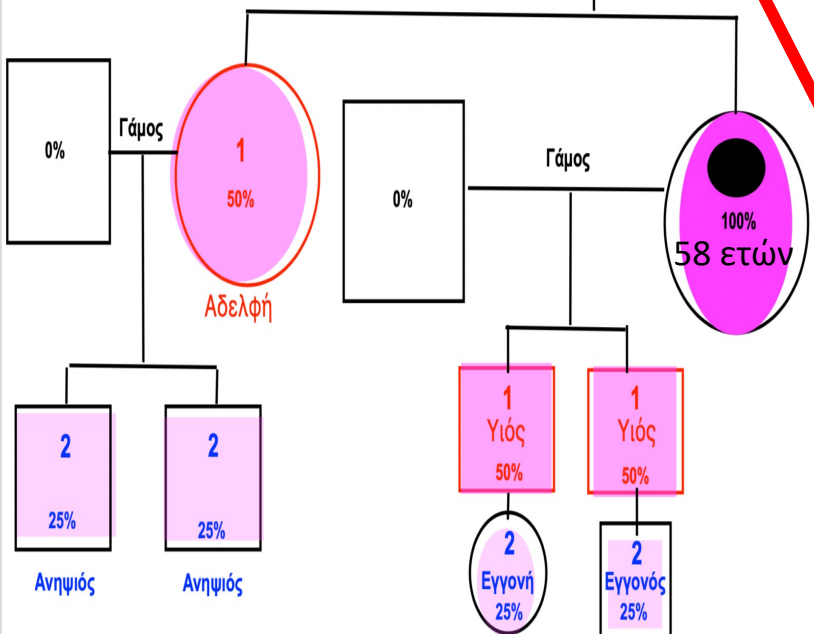


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

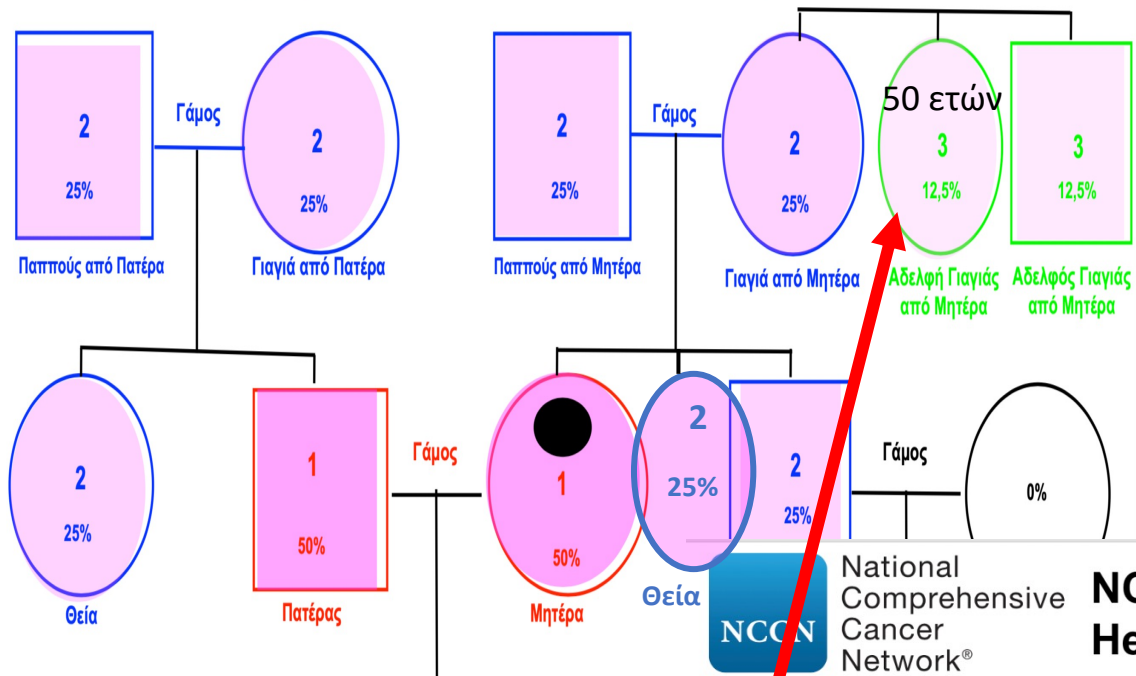
▶ **Any age:**

▶ **Family history'**

- ≥1 close blood relative^m with ANY:
 - breast cancer at age ≤50

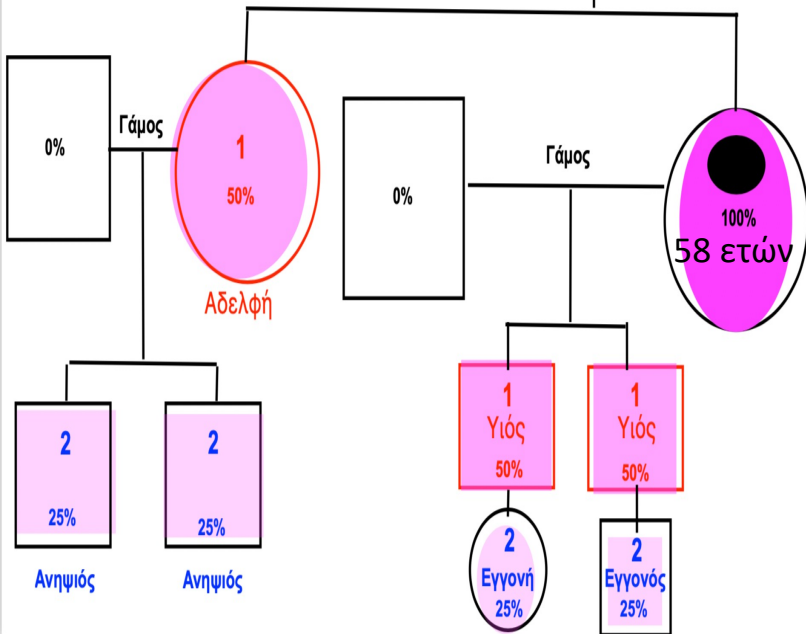


1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

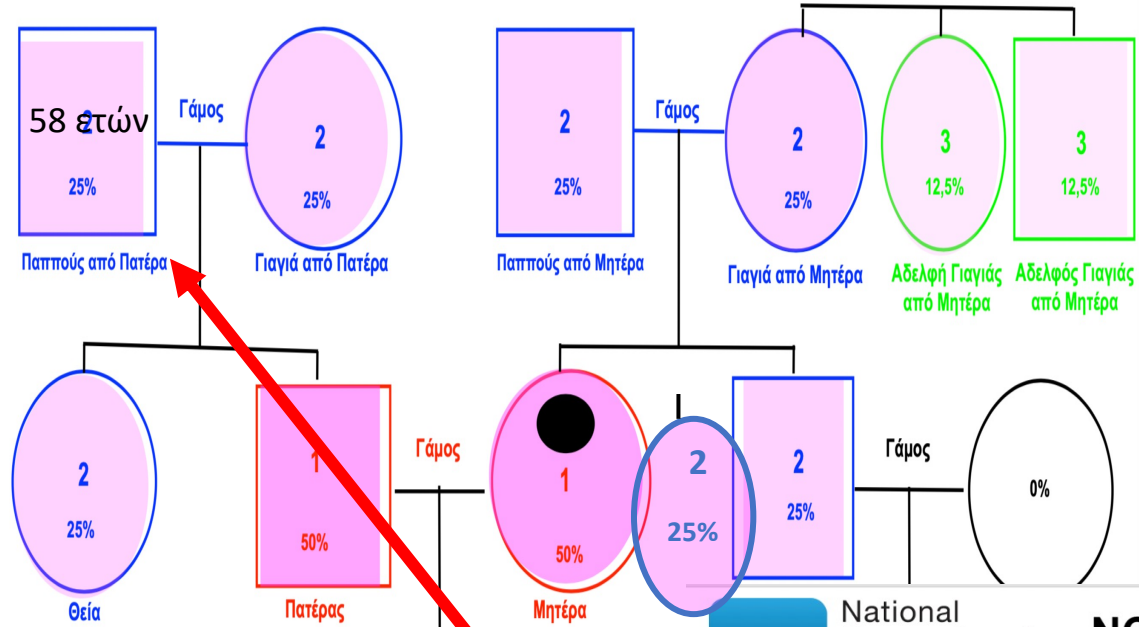


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

- ▶ **Any age:**
- ◊ **'Family history'**
 - ≥1 close blood relative^m with ANY:
 - breast cancer at age ≤50



1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

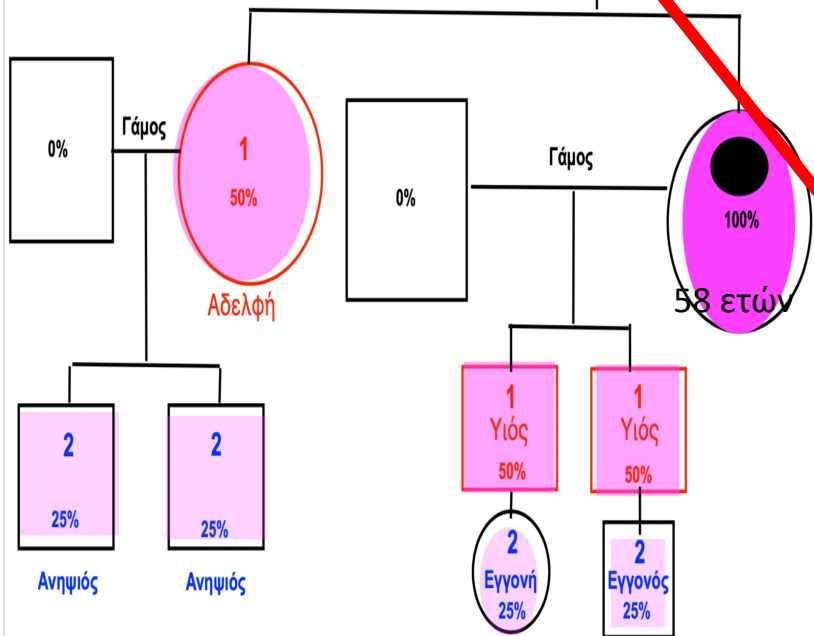


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

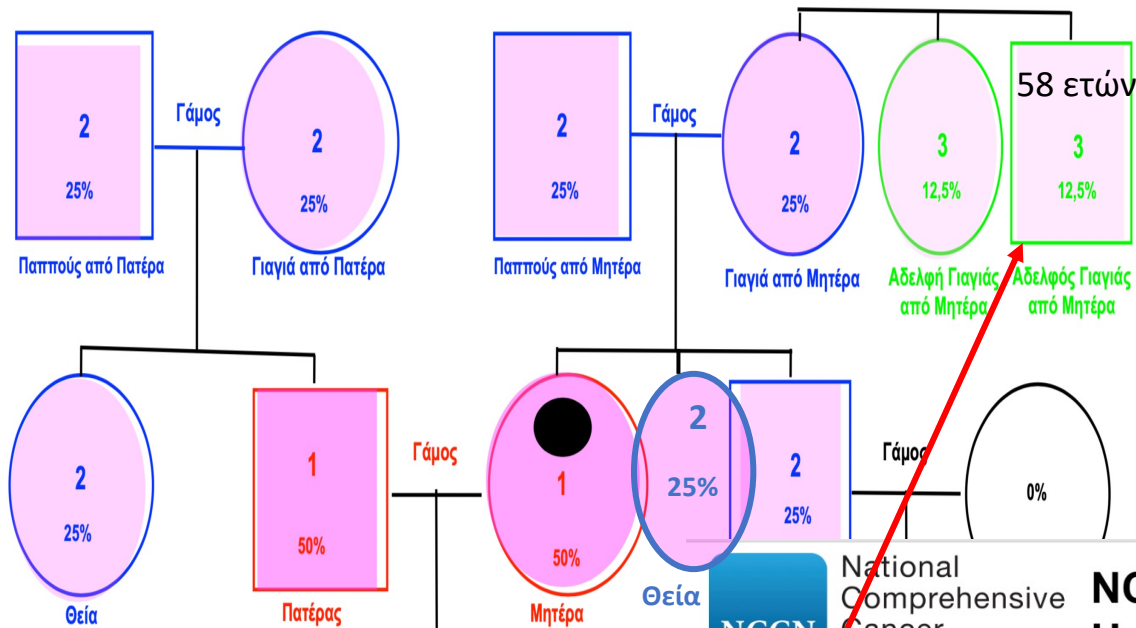
▶ **Any age:**

◊ **Family history¹**

- ≥1 close blood relative^m with ANY:
 - **male breast cancer**



1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

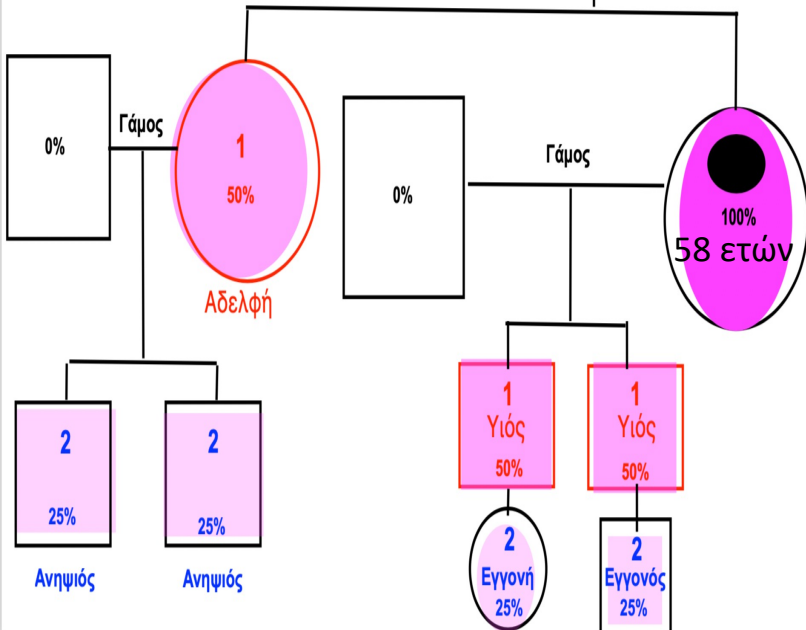


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

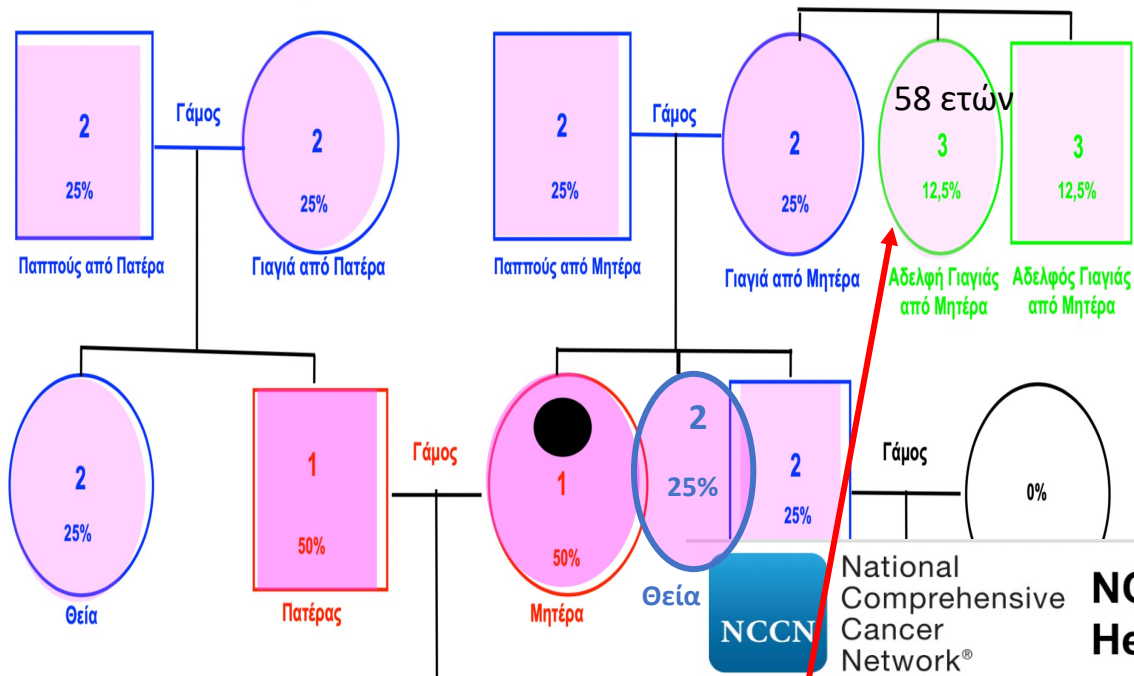
▶ **Any age:**

◊ **Family history¹**

- ≥1 close blood relative^m with ANY:
 - **male breast cancer**



1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

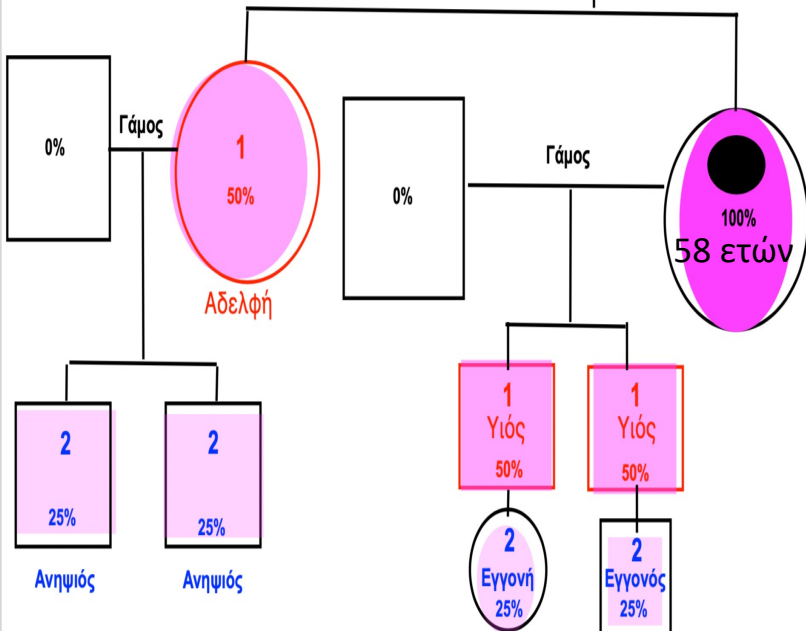


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

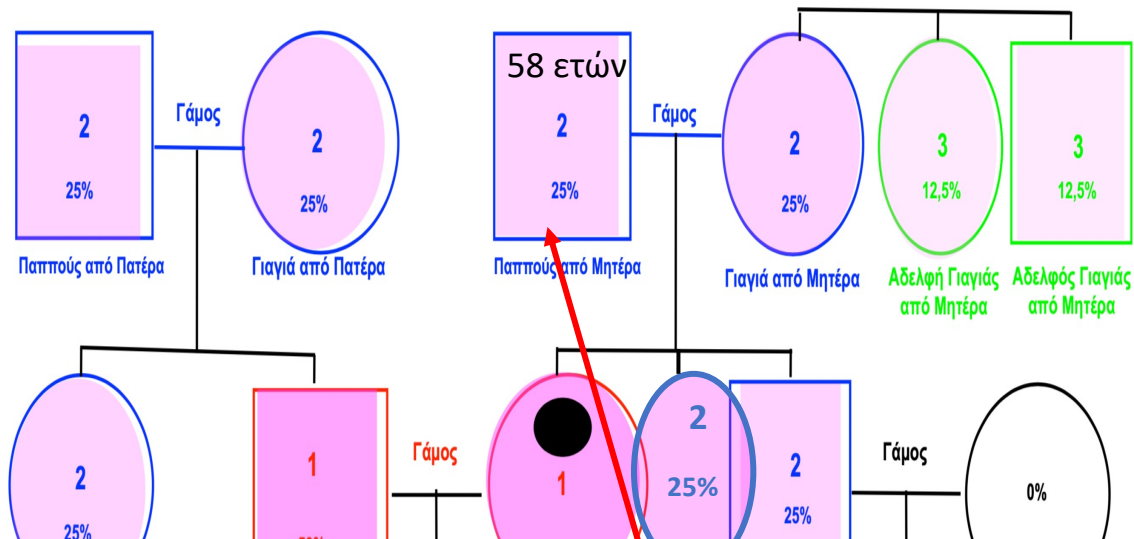
▶ **Any age:**

◊ **Family history¹**

- ≥1 close blood relative^m with ANY:
 - **ovarian cancer**

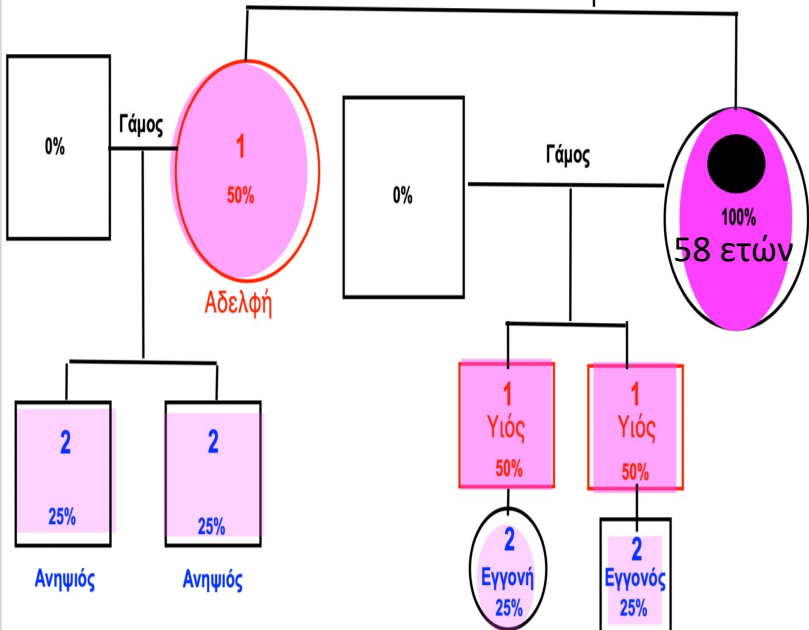


1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

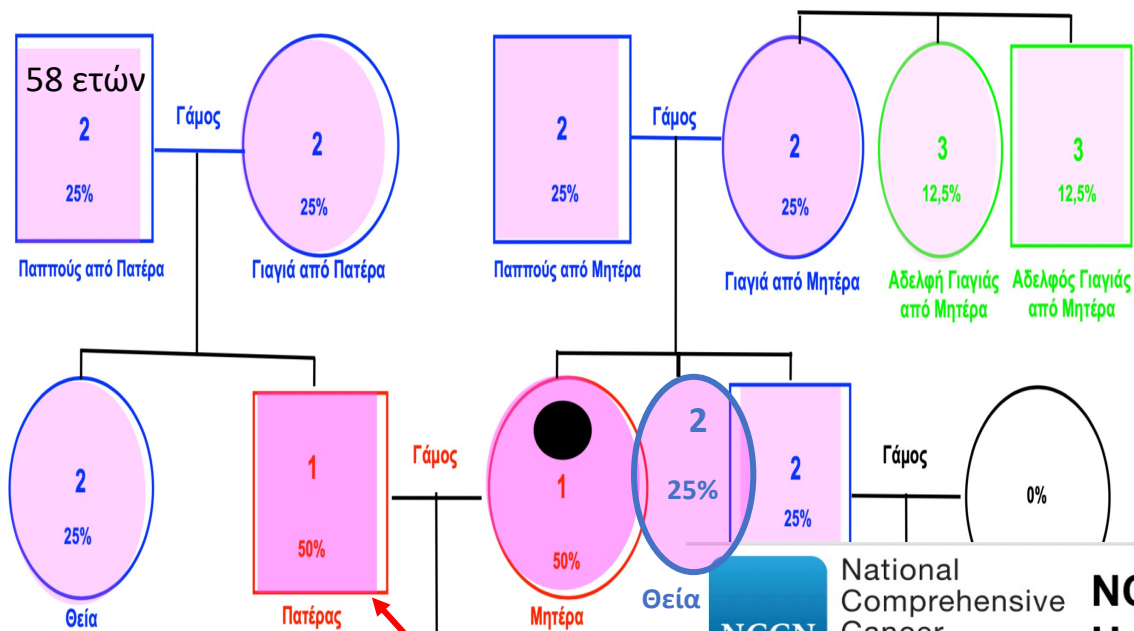


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

- ▶ **Any age:**
- ◊ **Family history¹**
 - ≥1 close blood relative^m with ANY:
 - **pancreatic cancer**



1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

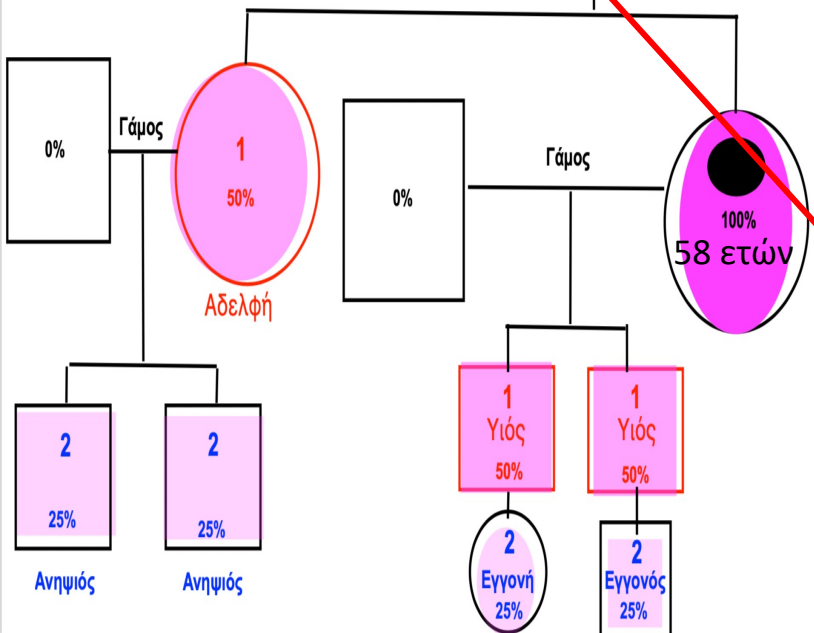


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

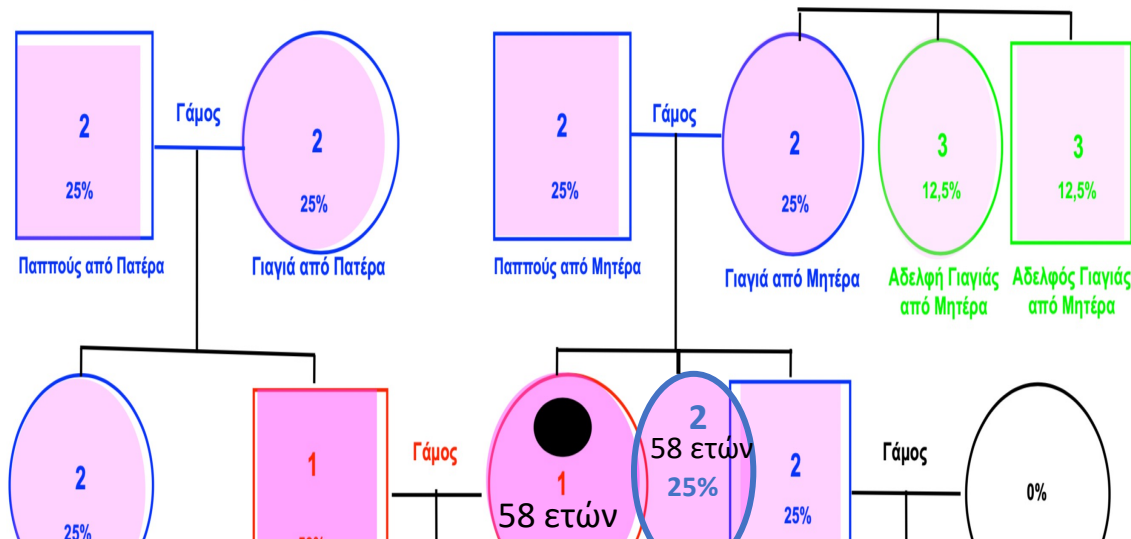
▶ **Any age:**

◊ **Family history¹**

- **≥1 close blood relative^m with ANY:**
 - prostate cancer with metastatic,ⁿ or high- or very-high-risk group (Initial Risk Stratification and Staging Workup in [NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#))



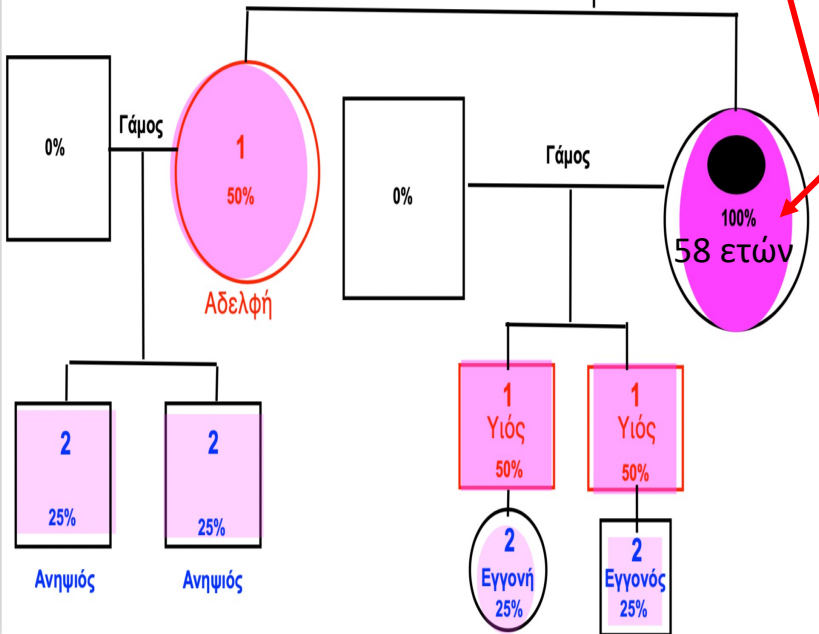
1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής



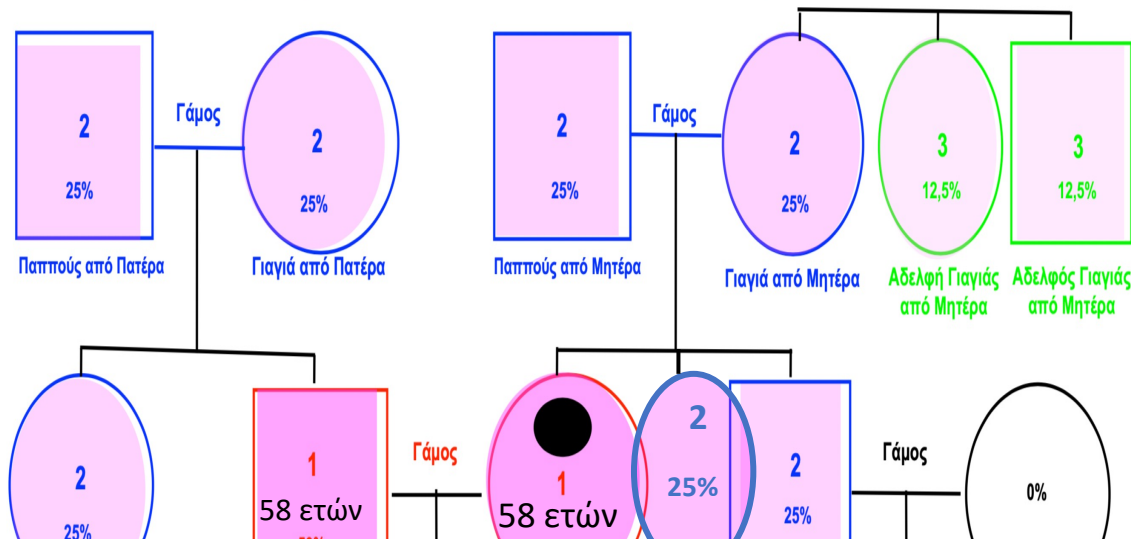
**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

Any age:

– ≥3 total diagnoses of breast cancer in patient and/or close blood relatives^m



1ου βαθμού συγγενής 2ου βαθμού συγγενής 3ου βαθμού συγγενής

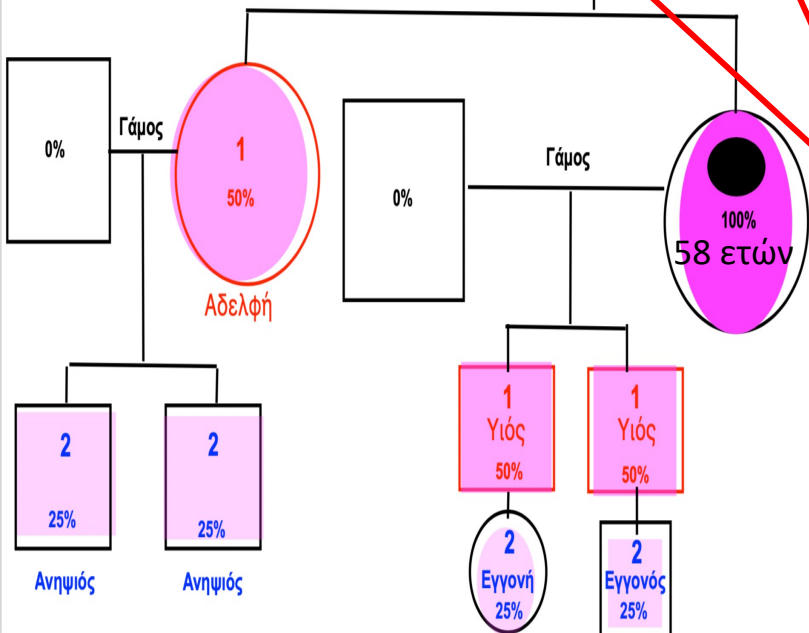


**NCCN Guidelines Version 1.2023
Hereditary Cancer Testing Criteria**

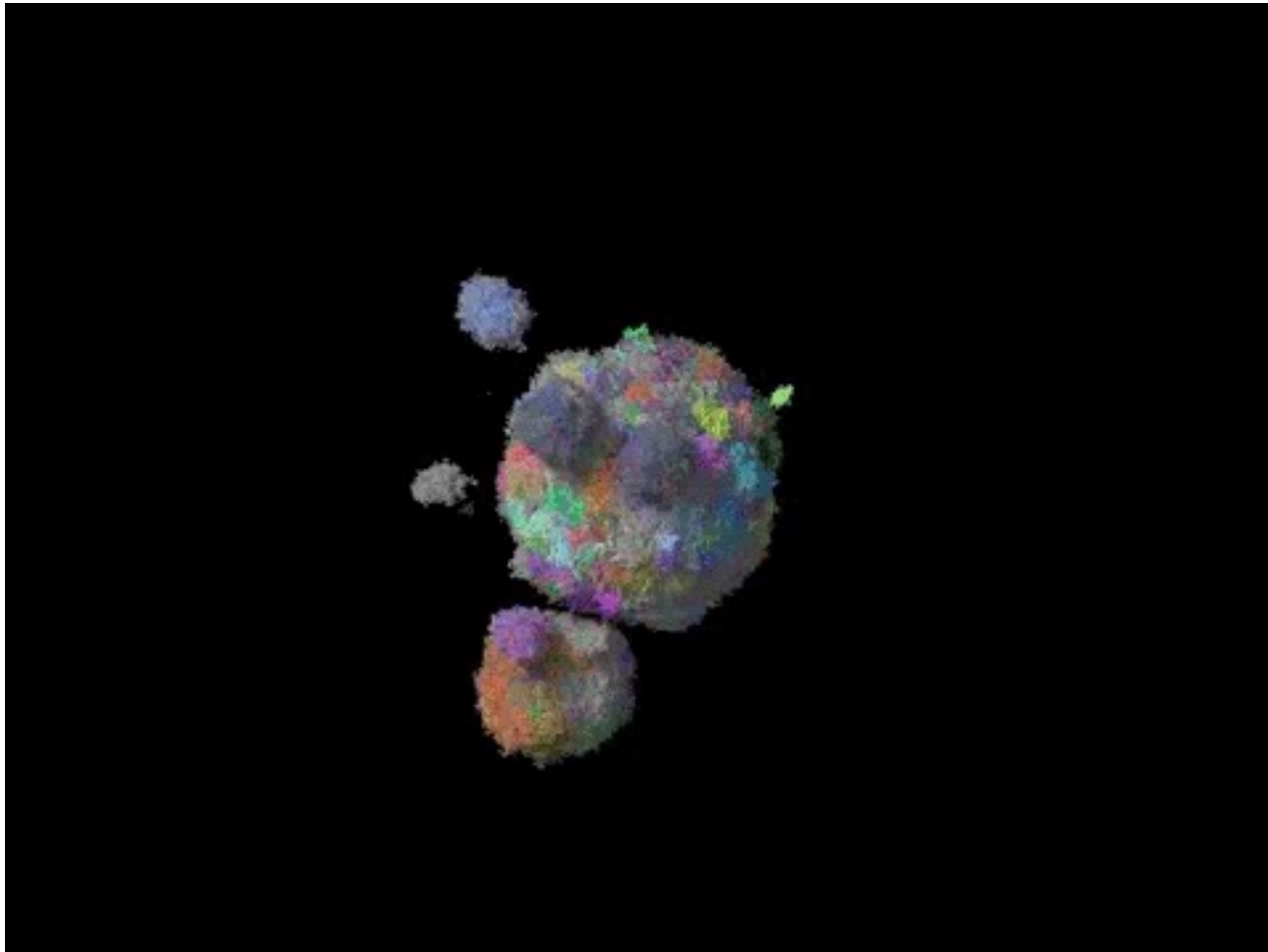
▶ **Any age:**

◊ **Family history¹**

- ≥2 close relatives^m with either breast or prostate cancer (any grade)

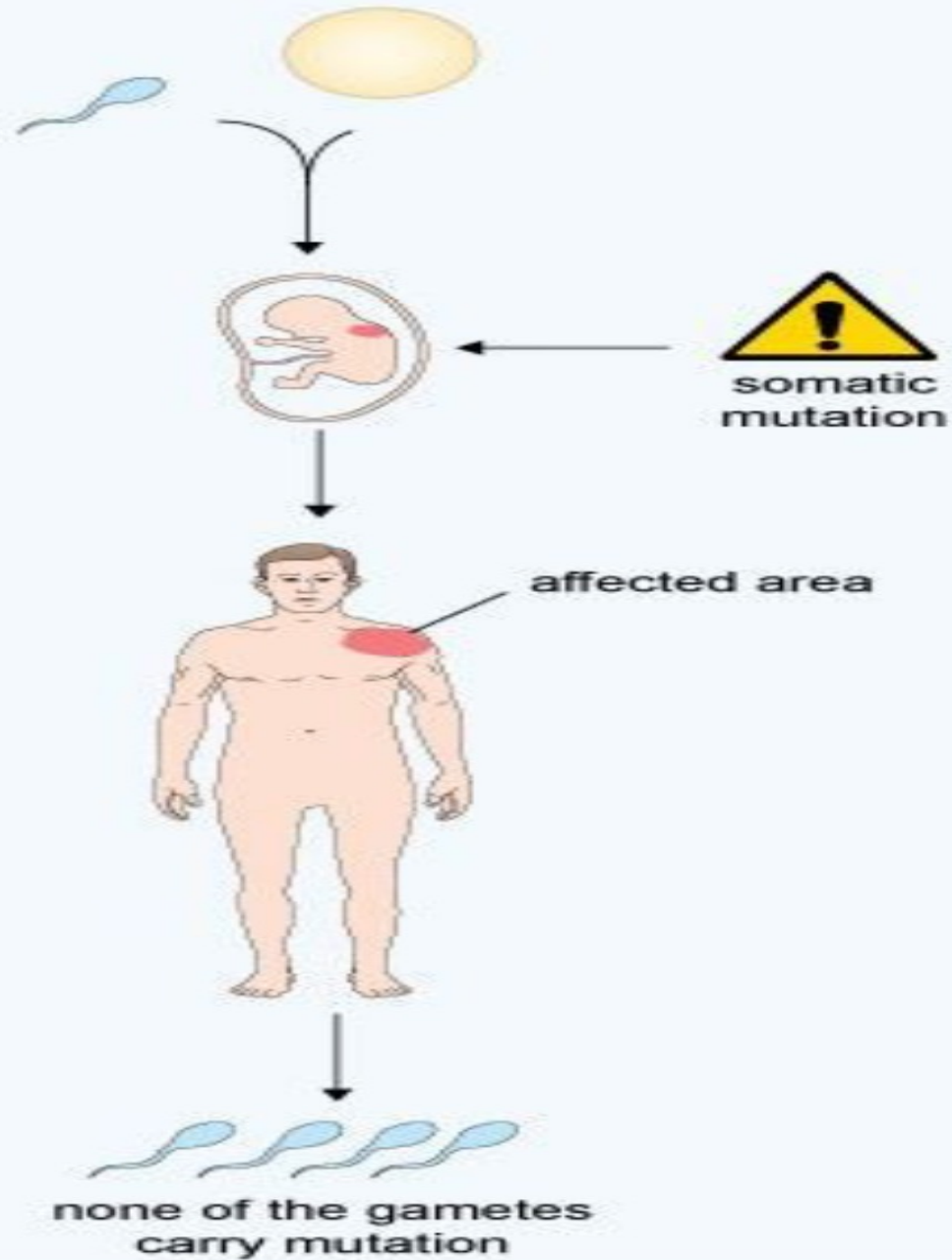


Ο καρκίνος οφείλεται σε διαταραχή του φυσιολογικού ρυθμιστικού προγράμματος των κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό με διαταραχές της κυτταρικής διαφοροποίησης.



Η πλήρης ανάπτυξη ενός καρκίνου απαιτεί συνήθως την άθροιση πολλών διαδοχικών **μεταλλάξεων** συνήθως σποραδικών μέσα στα φυσιολογικά σωματικά κύτταρα.

somatic mutations



Σε ορισμένες περιπτώσεις, η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται να συνεισφέρει ή να προκαλεί γονιδιακή **μετάλλαξη** οδηγώντας σταδιακά στην καρκινογένεση.

Υπάρχουν 2 βασικές κατηγορίες γονιδίων οι **μεταλλάξεις** των οποίων μπορούν να συμβάλλουν στην καρκινογένεση:

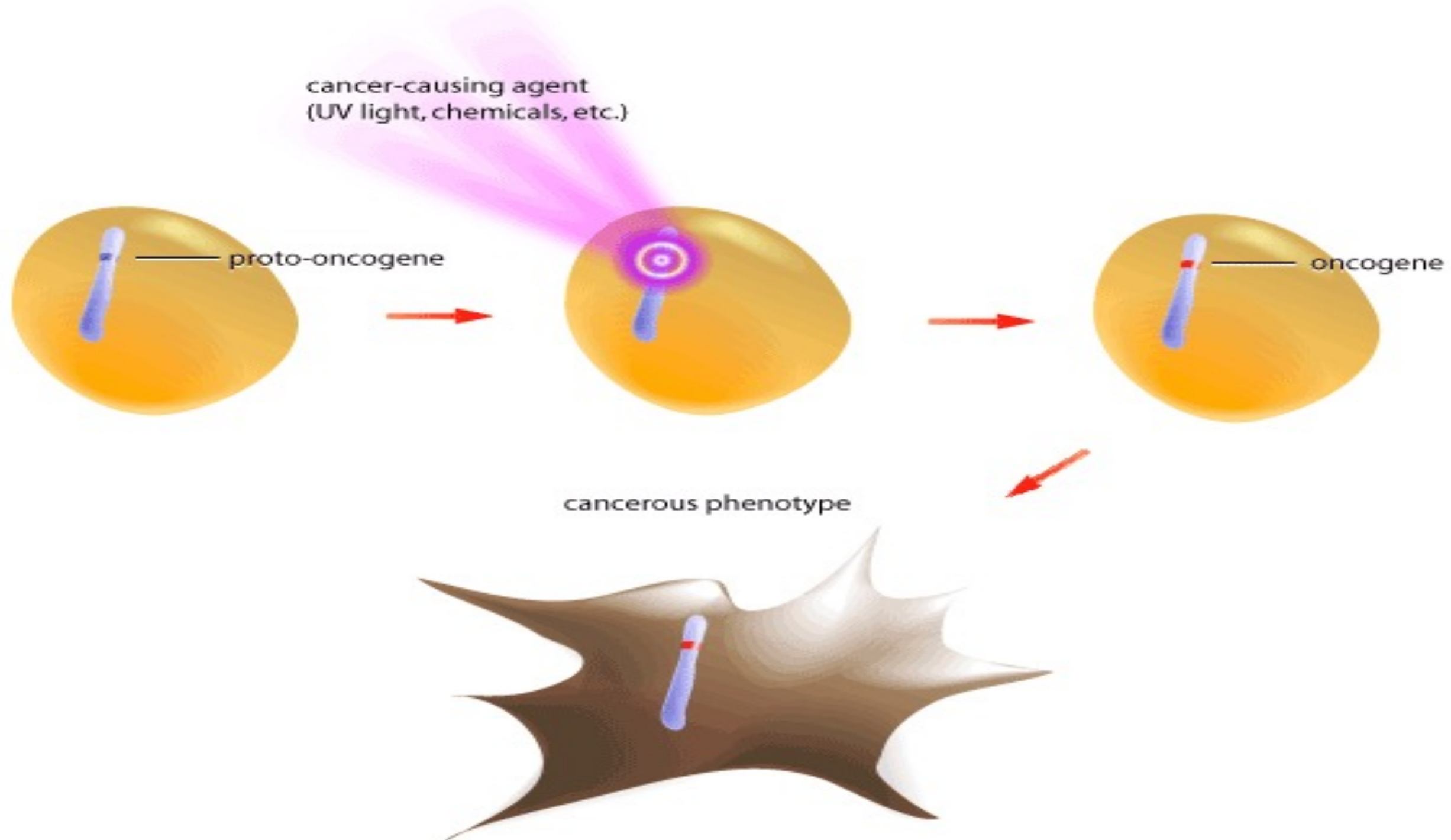
- Τα (πρωτο-) ογκογονίδια
- Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια

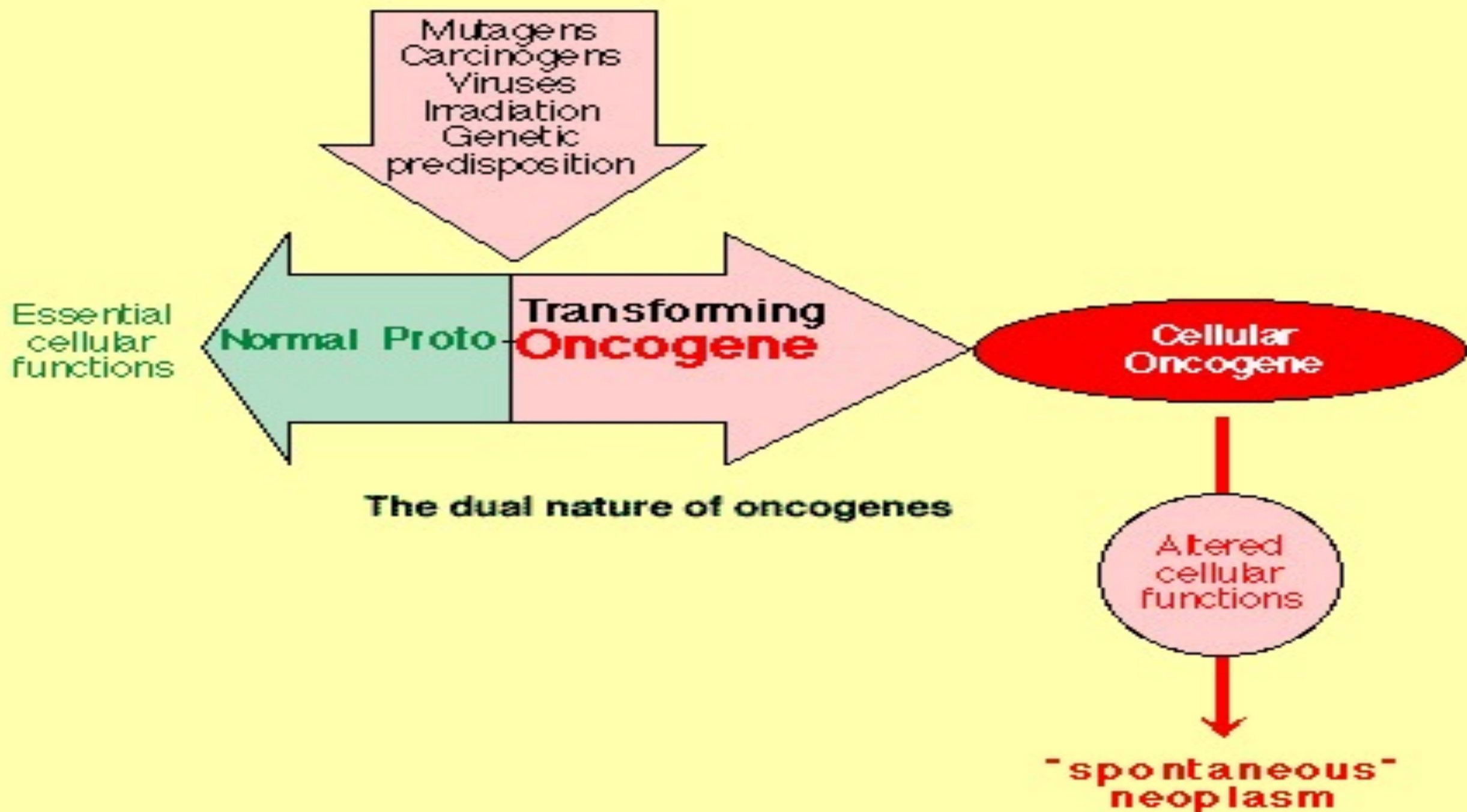
Φυσιολογικά, τα πρωτο-ογκογονίδια
ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση και
διαφοροποίηση.

Σε περίπτωση οποιασδήποτε
ανωμαλίας, το κύτταρο
προχωρά σε
προγραμματισμένο κυτταρικό
θάνατο, μία διαδικασία γνωστή
ως **απόπτωση**.



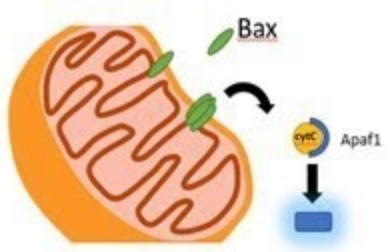
Η μετάλλαξη ενός πρωτο-ογκογονιδίου, η μετατροπή του δηλαδή σε ογκογονίδιο, οδηγεί σε απορρύθμιση του φυσιολογικού κυτταρικού κύκλου, γεγονός που οδηγεί σε καρκίνο.





Ογκοκατασταλτικά Γονίδια

Ο ρόλος των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στα φυσιολογικά κύτταρα είναι πολύ σημαντικός καθώς **καταστέλλουν την κυτταρική διαίρεση**, βοηθούν στην **επιδιόρθωση των λαθών του DNA** και ρυθμίζουν την κυτταρική απόπτωση.



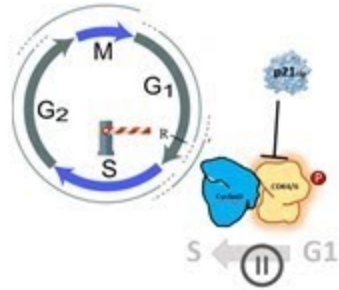
Tumour suppressor genes

Apoptosis ← Caspase activation

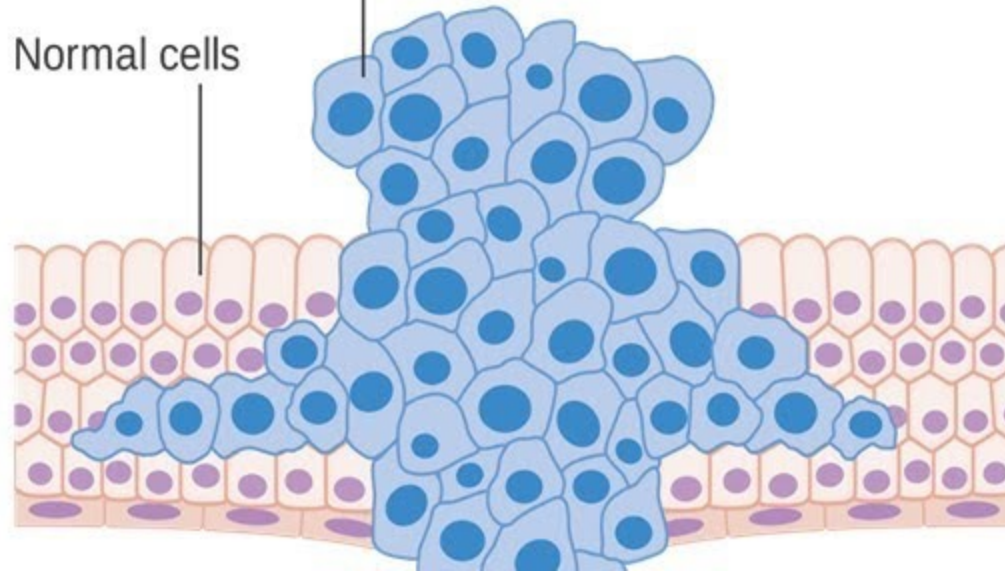
Gate keeper

Directly suppress growth

Cell cycle regulator genes
 Checkpoint control genes
 Apoptosis related genes



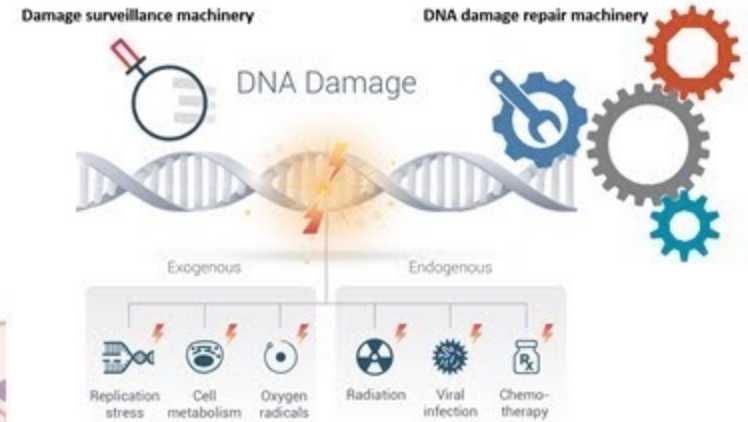
Cancer cells
 Normal cells



Care taker

Maintain overall genetic stability

DNA repair proteins

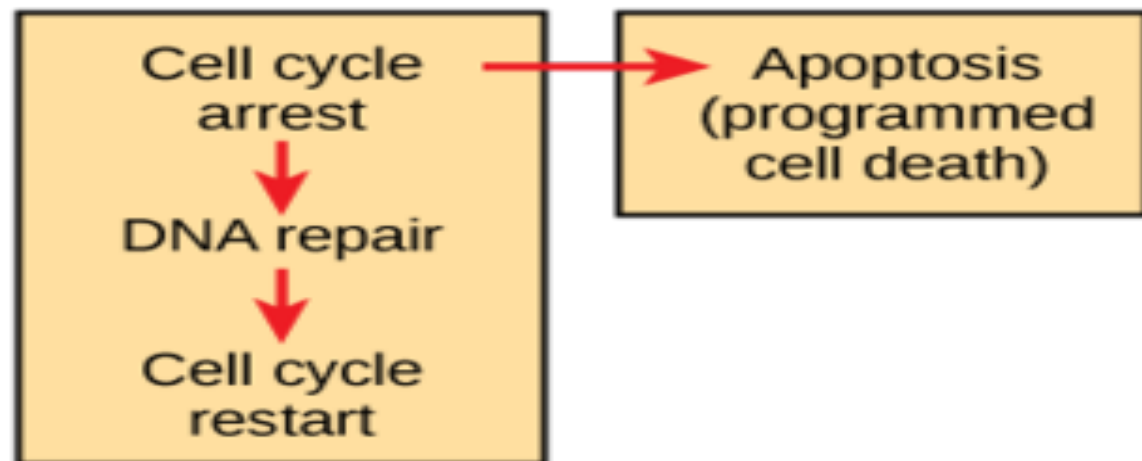


Ωστόσο, όταν λόγω **μεταλλάξεων** στα ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα προϊόντα τους παρουσιάζουν μειωμένη ή μηδενική παραγωγή ή/και ενεργότητα, τότε τα κύτταρα αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα, κάτι που σταδιακά μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση.

Normal p53

DNA damage
Cell cycle abnormalities
Hypoxia

p53

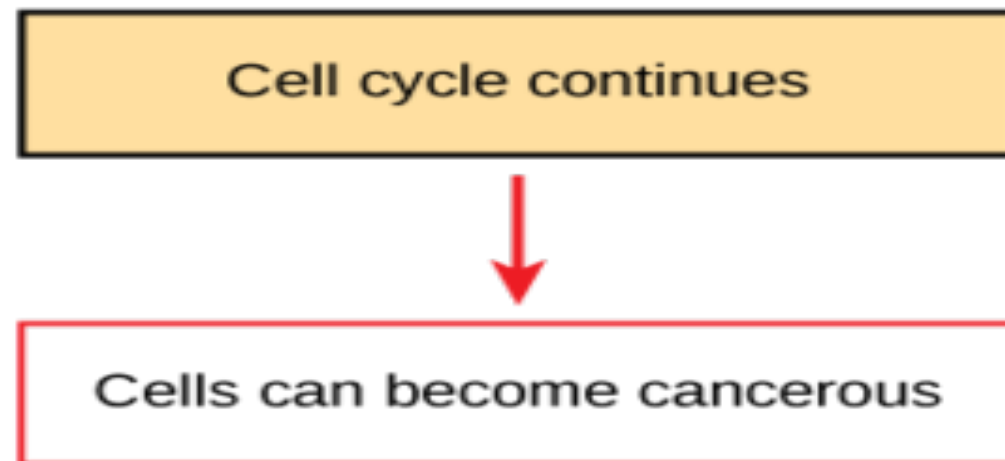


When cellular damage occurs. P53 arrests the cell cycle until the damage is repaired. If damage cannot be repaired, apoptosis occurs.

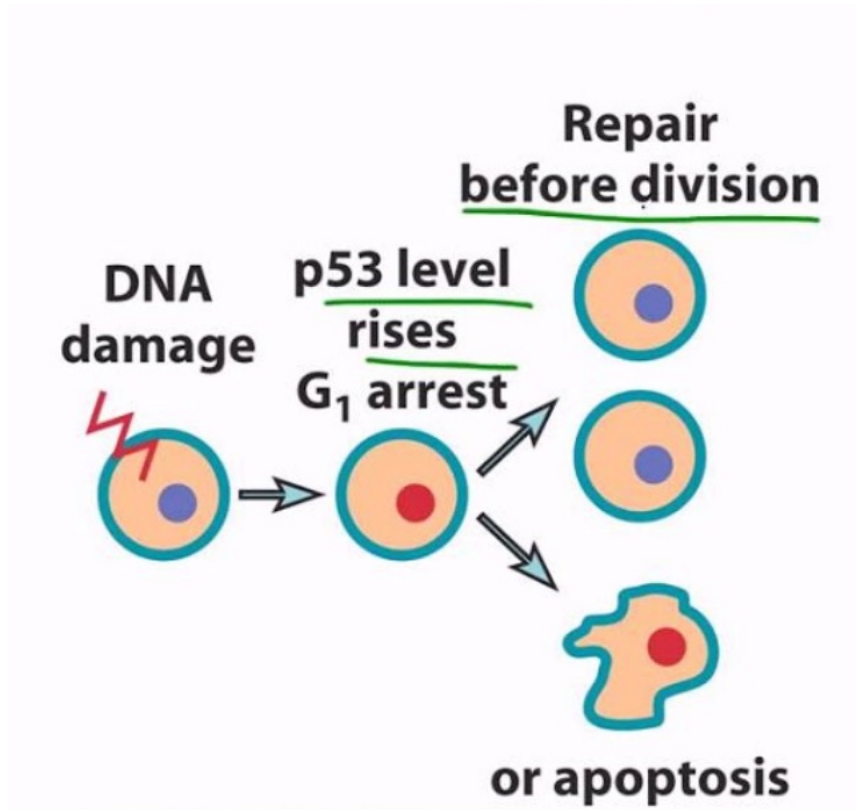
Mutated p53

DNA damage
Cell cycle abnormalities
Hypoxia

p53



Mutated p53 does not arrest the cell cycle. The damaged cell continues to divide, which may result in cancer.



Σημαντική διαφορά μεταξύ των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι ότι η καρκινογένεση προκαλείται από την ενεργοποίηση των ογκογονιδίων, ενώ αντίθετα τα ογκοκατασταλτικά γονίδια απενεργοποιούνται.

Ακόμη, ενώ η μεγάλη πλειοψηφία των ογκογονιδίων αναπτύσσεται από μεταλλάξεις φυσιολογικών κυτάρων (πρωτογονιδίων) κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου (επίκτητες μεταλλάξεις), **οι διαταραχές των ογκοκατασταλτικών γονιδίων μπορούν να κληρονομηθούν.**

Γονίδια επιδιόρθωσης του DNA

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν ογκοκατασταλτικά γονίδια υπεύθυνα για την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA.

Πιο συγκεκριμένα, κάθε φορά που ένα κύτταρο διαιρείται, θα πρέπει να διπλασιάσει το DNA του, μία διαδικασία επιρρεπή σε ενσωμάτωση λαθών κατά την εκτέλεσή της.

Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν πρωτεΐνες που «διαβάζουν» το DNA και το ελέγχουν για τυχόν λάθη κατά την τοποθέτηση των συμπληρωματικών βάσεων.

Τα λάθη αυτά θα μπορούσαν να προκύψουν κατά την αντιγραφή του DNA ή λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων.

Όταν τα γονίδια που επιδιορθώνουν το DNA είναι είτε απενεργοποιημένα είτε υπολειτουργούν, τότε είναι δυνατόν να διαφύγουν μεταλλάξεις.

Λόγω της λειτουργίας
τους τα γονίδια αυτά
ονομάζονται «φύλακες»
(care takers).

Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας αποτελούν τα γονίδια που κωδικοποιούν τον «οικογενή μη πολυποειδή καρκίνο του παχέος εντέρου» (παλαιότερη «περιορισμένου φάσματος» ονομασία [σήμερα: «σύνδρομο Lynch»]).

Η μη επιδιόρθωση των λαθών στην αλληλουχία του DNA αποτελεί την γενεσιουργό αιτία του συνδρόμου Lynch.

Διαφάνειες που προέκυψαν και
μετά από ερωτήσεις των φοιτητριών

> Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Oct 24;114(43):E9076–E9085. doi: 10.1073/pnas.1712018114.
Epub 2017 Oct 9.

Human papillomavirus **oncogenes** reprogram the cervical cancer microenvironment independently of and synergistically with estrogen

Megan E Spurgeon¹, Johan A den Boon^{1 2}, Mark Horswill^{1 2}, Sonalee Barthakur³,
Omid Forouzan², Janet S Rader⁴, David J Beebe^{5 6}, Avtar Roopra^{5 7}, Paul Ahlquist^{8 2 5 9},
Paul F Lambert^{8 5}

Age <21 — We suggest **not** screening for cervical cancer in asymptomatic, immunocompetent patients, <21 years, regardless of the age of initiation of sexual activity [61]. **UpToDate Sep 2022**

The USPSTF recommends initiating screening at the age of 21 with cervical cytology **every three years** through the age of 29.

Prior to the age of 21, cervical cancer is rare (**0.1 percent of incident cancers are diagnosed in this age group**). Starting at the age of 21, the benefits of cervical cancer screening **outweigh the potential harms**

UpToDate Sep 2022

Another acceptable approach is to **initiate screening at age 25** with primary HPV testing **every five years** (consistent with the **2020 American Cancer Society [ACS] guidelines**). 2 tests approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for primary HPV **DNA** testing (Cobas, BD Onclarity). **Patients ages 20 to 24 spontaneously clear HPV infection and its associated abnormalities**

UpToDate Sep 2022

2 tests approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for primary HPV **DNA** testing (Cobas, BD Onclarity).

RNA-based methods are not approved for primary HPV testing. However, they may be as effective as **DNA-based** methods in detecting cervical disease. In a meta-analysis evaluating the accuracy of different screening methods for detecting CIN 2+ in clinician-obtained samples, testing with **RNA** compared with **DNA-based** assays had similar sensitivity and specificity

UpToDate Sep 2022

| Organization | Age to initiate (years) [¶] | Age to discontinue (years) | Recommended screening test and frequency | Post-hysterectomy (with cervix removed) for benign disease | HPV vaccination |
|--------------|--------------------------------------|----------------------------|--|--|-----------------|
|--------------|--------------------------------------|----------------------------|--|--|-----------------|

In our practice, we use the following guidelines, in order of preference:

| | | | | | | |
|---------------|----|-----------------|---|--|----------------------------|---|
| USPSTF (2018) | 21 | 65 ^Δ | Age 21 to 29 years Pap test every 3 years | Age ≥30 years One of these methods: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pap test every 3 years ▪ Primary HPV testing[◇] alone every 5 years ▪ Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years | Not indicated [§] | Same recommendations as unvaccinated patients |
|---------------|----|-----------------|---|--|----------------------------|---|

HPV DNA testing

[¶] Regardless of the age of initiation of sexual activity.

| Organization | Age to initiate (years) [¶] | Age to discontinue (years) | Recommended screening test and frequency | Post-hysterectomy (with cervix removed) for benign disease | HPV vaccination |
|--------------|--------------------------------------|----------------------------|---|--|---|
| ACS (2020) | 25 | 65 [¥] | <p>Age ≥25 years</p> <p>One of these methods:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primary HPV testing[◇] every 5 years (preferred) ▪ Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years ▪ Pap test every 3 years | Not indicated [‡] | Same recommendations as unvaccinated patients |

HPV DNA testing

¶ Regardless of the age of initiation of sexual activity.

| Organization | Age to initiate (years) [¶] | Age to discontinue (years) | Recommended screening test and frequency | | Post-hysterectomy (with cervix removed) for benign disease | HPV vaccination |
|--------------|--------------------------------------|----------------------------|---|--|--|---|
| ACOG (2016) | 21 | 65 ^Δ | One of these methods: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pap test every 3 years ▪ Can consider primary HPV testing[◇] every 3 years for patients age ≥25 | One of these methods: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years (preferred) ▪ Pap test every 3 years ▪ Can consider primary HPV testing[◇] every 3 years for patients age ≥25 | Not indicated [§] | Same recommendations as unvaccinated patients |

HPV DNA testing

¶ Regardless of the age of initiation of sexual activity.

| Organization | Age to initiate (years) [¶] | Age to discontinue (years) | Recommended screening test and frequency | | Post-hysterectomy (with cervix removed) for benign disease | HPV vaccination |
|--------------|--------------------------------------|----------------------------|--|--|--|-----------------|
| ACP (2015) | 21 | 65 ^Δ | Pap test every 3 years | One of these methods: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pap test every 3 years ▪ Alternative: Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years | Not indicated [§] | N/A |

HPV DNA testing

¶ Regardless of the age of initiation of sexual activity.

| Organization | Age to initiate (years) [¶] | Age to discontinue (years) | Recommended screening test and frequency | | Post-hysterectomy (with cervix removed) for benign disease | HPV vaccination |
|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---|---|--|--|
| ASCCP/SGO (2015 interim guidelines) | 21 | N/A | Can consider primary HPV testing [◇] every 3 | Can consider primary HPV testing [◇] every 3 | N/A | N/A |
| ACS/ASCCP/ASCP (2012) | 21 [¶] | 65 [†] | Pap test every 3 years (preferred) | One of these methods: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years (preferred) ▪ Pap test every 3 years | Not indicated** | Same recommendation as unvaccinated patients |

HPV DNA testing

[¶] Regardless of the age of initiation of sexual activity.

In **France**, CC prevention is based on individual voluntary screening (IndScr) for CC of women aged 25–65 years and vaccination.

The first invitation is sent to eligible people at the age of 24.5 years. People aged **25 to 49 receive invitations every 3 years**. People aged 50 to 64 receive invitations every 5 years. Cervical screening is not recommended for anyone under 25 years old

[Cervical screening: programme overview - GOV.UK](#)



Australian Government

Department of Health and Aged Care

Home

Topics

Initiatives and programs

Resources

[Home](#) > [Initiatives and programs](#)

National Cervical Screening Program

The National Cervical Screening Program reduces illness and death from cervical cancer. Women and people with a cervix aged 25 to 74 years of age are invited to have a Cervical Screening Test every 5 years through their healthcare provider.

Summary recommendation for the general population of women

WHO suggests using either of the following strategies for cervical cancer prevention:

- HPV DNA detection in a screen-and-treat approach starting at the age of 30 years with regular screening every 5 to 10 years.
- HPV DNA detection in a screen, triage and treat approach starting at the age of 30 years with regular screening every 5 to 10 years.

Summary recommendation for women living with HIV

WHO suggests using the following strategy for cervical cancer prevention among women living with HIV:

- HPV DNA detection in a screen, triage and treat approach starting at the age of 25 with regular screening every 3 to 5 years.

HPV DNA testing

...fusion between viral and human DNA...

> [Nat Genet.](#) 2015 Feb;47(2):158-63. doi: 10.1038/ng.3178. Epub 2015 Jan 12.

Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism

Zheng Hu¹, Da Zhu¹, Wei Wang², Weiyang Li³, Wenlong Jia⁴, Xi Zeng⁵, Wencheng Ding¹

...συνέχεια μαθήματος...

DNA is made up of
A, T, C and G.

Adenine always matches with **T**hymine
and

Cytosine always matches with **G**uanine.

Τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA
αποτελούν τον διορθωτικό
μηχανισμό της αντιγραφής του DNA.

Η αντιγραφή του γενετικού υλικού αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της ζωής. Πολλές φορές όμως συμβαίνουν λάθη κατά τη σύνθεση του DNA. Πολλά από αυτά τα λάθη διαφεύγουν από τον ενδογενή διορθωτικό μηχανισμό της αντιγραφής του DNA και απειλούν τη σταθερότητα του γονιδιώματος. Το σύστημα MisMatch Repair/MMR/για την επιδιόρθωση των αναστιστοιχιών του DNA (δηλ. της μετα-αντιγραφικής επιδιόρθωσης του DNA) περιορίζει αυτά τα λάθη.

Στοιχεία του συστήματος
επιδιόρθωσης των αναστιστοιχιών
του DNA (MisMatch Repair/MMR)
είναι συντηρημένα από τα βακτήρια
έως τον άνθρωπο. Απενεργοποίηση
του μηχανισμού MMR οδηγεί σε
αύξηση της συχνότητας των
μεταλλάξεων και συσσώρευσής τους.

Στον άνθρωπο, απώλεια στο σύστημα MMR, οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα καρκίνου. Έτσι, κάποιες φορές, υπάρχει απενεργοποίηση των γονιδίων επιδιόρθωσης των αναστιστοιχιών του DNA (Mismatch Repair) που μπορεί να είναι κληρονομούμενη όπως στο σύνδρομο Lynch ή και επίκτητη.

The MisMatch Repair (MMR) genes

MLH1

MSH2

MSH6

PMS2

produce mismatch repair proteins

Έτσι, πολλές φορές υπάρχουν λάθη κατά την αντιγραφή του DNA που ξεφεύγουν από το μηχανισμό του MMR και οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα καρκίνου

In the Lynch syndrome, one gene is damaged

MLH1 or

MSH2 or

MSH6 or

PMS2

and the relative protein won't be made.

Tumours in Lynch syndrome characteristically show loss of immunohistochemical staining for the MisMatch Repair proteins.

Έτσι, μπορεί να υπάρχει απώλεια μιας πρωτεΐνης επιδιόρθωσης του DNA (και, επομένως, αυτή η πρωτεΐνη να μην εκφραστεί καθόλου κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο) ή μείωση της λειτουργικότητάς της.

Η ανοσοϊστοχημεία ανιχνεύει τα λάθη του συστήματος MMR και αποτελεί μια γρήγορη και αξιόπιστη έμμεση μέθοδο για την εντόπιση παθογόνου μετάλλαξης στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA. Έτσι, γίνεται η εντόπιση των ασθενών στους οποίους εμφανίζεται η διαταραχή αυτή.

The proteins work in pairs (MLH1 with PMS2 and MSH2 with MSH6) and if the dominant protein is missing, its partner will be missing as well.

Lynch syndrome is diagnosed via a blood or saliva test to detect a germline (inherited) mutation in one of the 4 MisMatch Repair genes

MLH1

MSH2

MSH6

PMS2

Σύνδρομο Lynch (...συνέχεια...)

Μορφή κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου που εμφανίζει οικογενειακή συρροή (κληρονομικός, μη-πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer- HNPCC). Το σύνδρομο Lynch (HNPCC) ταυτοποιήθηκε από τον Lynch στα μέσα της δεκαετίας του 60. Ο όρος HNPCC είναι «περιορισμένος» αφού δεν περιλαμβάνει τον καρκίνο του ενδομητρίου κ.λπ.

Αναλυτικότερα, το σύνδρομο Lynch χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά και ορισμένων άλλων νεοπλασιών (καρκίνου του ενδομητρίου, καρκίνου των ωοθηκών κ.λπ.) σε άτομα της ίδιας οικογένειας. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως γονιδιακή διαταραχή κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα.

Υπενθύμιση: Πρόκειται για οικογενές
σύνδρομο στην παθολογία του οποίου
εμπλέκονται κληρονομικές μεταλλάξεις
σε κάποιο από τα γονίδια που είναι
υπεύθυνα για την επιδιόρθωση του
DNA

MLH1

MSH2

MSH6

PSM2

Φυσιολογικά αυτά τα λάθη στην αντιγραφή, επισκευάζονται από τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA, MMR (MisMatch Repair). Συνεπώς, το σύνδρομο Lynch είναι μια πάθηση που εκδηλώνεται με βλάβη του DNA λόγω ελαττωμάτων κατά τη συνήθη διαδικασία επιδιόρθωσής του.

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι
ιδιαίτερα συχνός στους Εβραίους
Ασκενάζι.

Το σύνδρομο Lynch σχετίζεται με μεταλλάξεις γονιδίων (**MLH1**, **MSH2**, **MSH6** και **PMS2**) που, με τις αντίστοιχες πρωτεΐνες που παράγουν (**DNA mismatch repair proteins**), συμμετέχουν στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης των αναντιστοιχιών του DNA (**MissMatch Repair**, MMR [επιδιόρθωση αναντιστοιχιών]), που προκύπτουν κατά τον διπλασιασμό του.

mismatch repair deficiency syndrome

Daughter strand

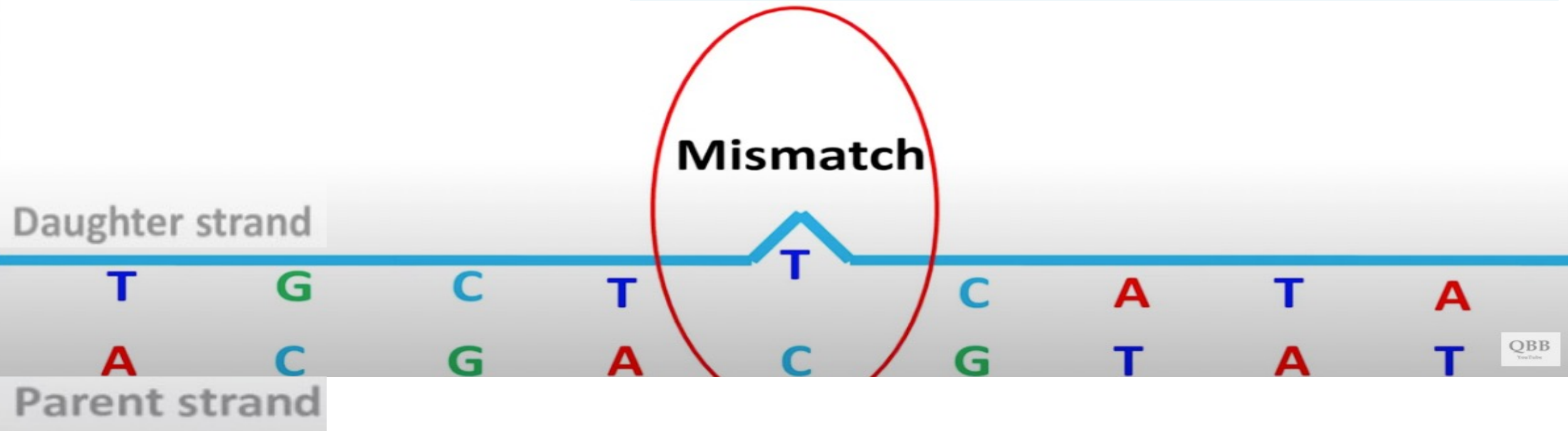
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T | G | C | T | T | C | A | T | A |
| A | C | G | A | C | G | T | A | T |

Parent strand

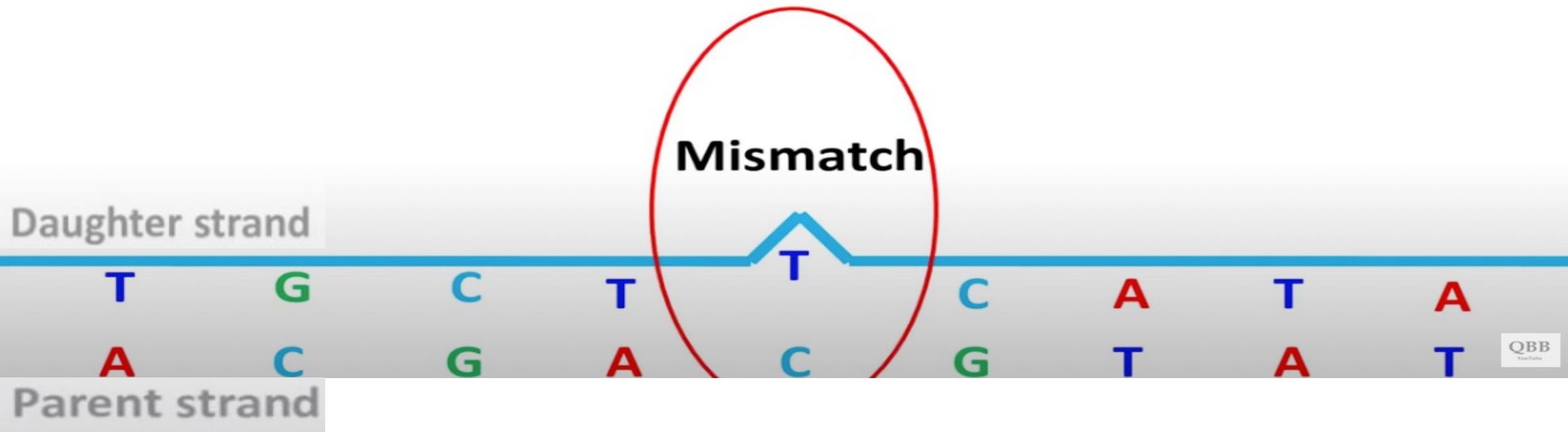
Mismatch

Lynch syndrome is caused by an inherited (germline) mutation affecting any one of the 4 mismatch repair genes: **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** and **PMS2**.

mismatch repair deficiency syndrome



There is also the *EPCAM* gene, which sits next to the **MSH2** gene. When *EPCAM* gene is damaged, the **MSH2** gene can't work properly.



DNA mismatch
repair protein



MMR
Αναγνώριση της βλάβης

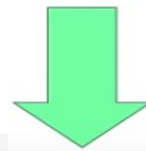
Mismatch

Daughter strand

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T | G | C | T | T | C | A | T | A |
| A | C | G | A | C | G | T | A | T |

Parent strand

DNA mismatch
repair protein

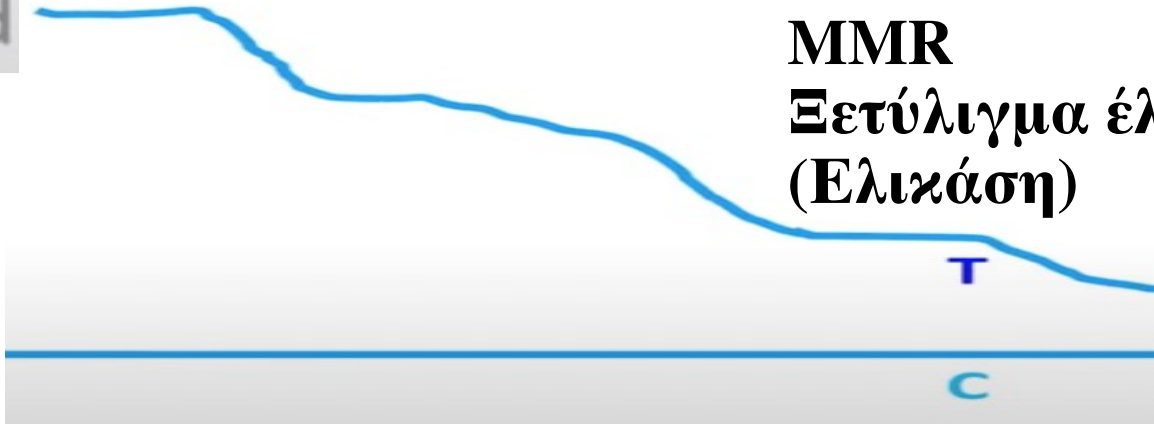


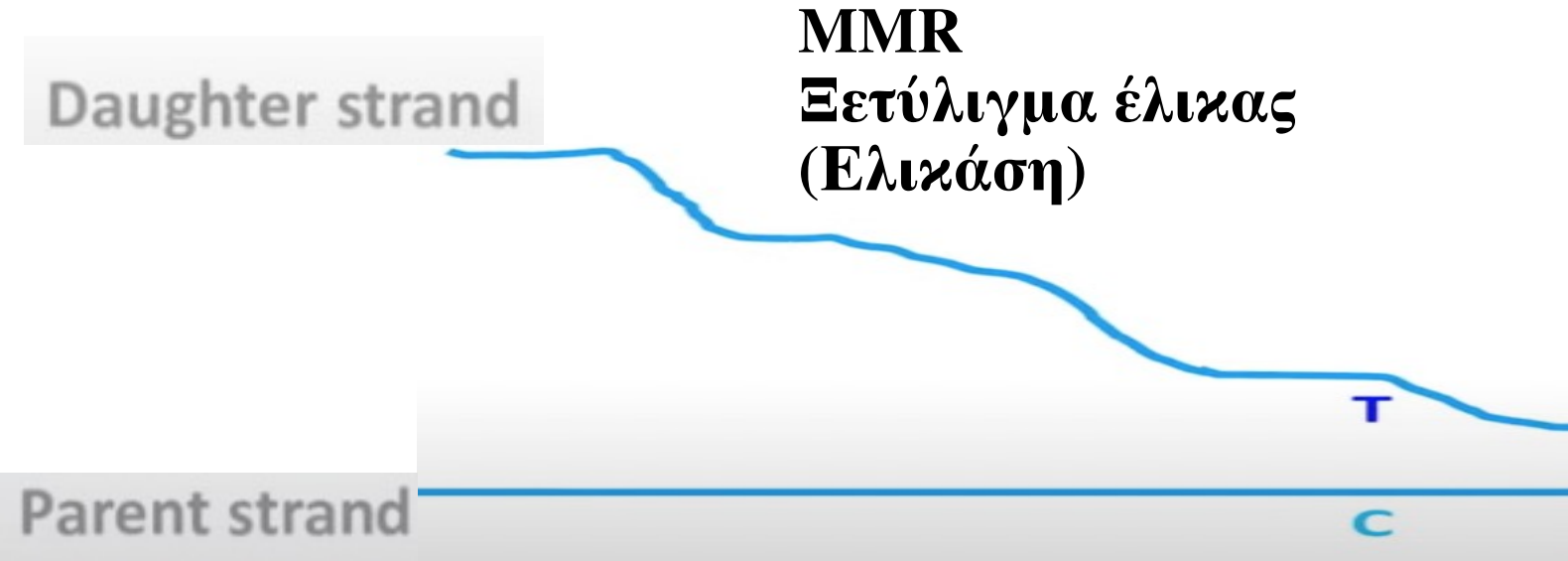
Daughter strand

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T | G | C | T | T | C | A | T | A |
| A | C | G | A | C | G | T | A | T |

Parent strand

MMR
Ξετύλιγμα έλικας
(Ελικάση)





Exonuclease removes unusual DNA structures that arise from problems with DNA replication.

Exonuclease



Daughter strand

Parent strand

Exonuclease

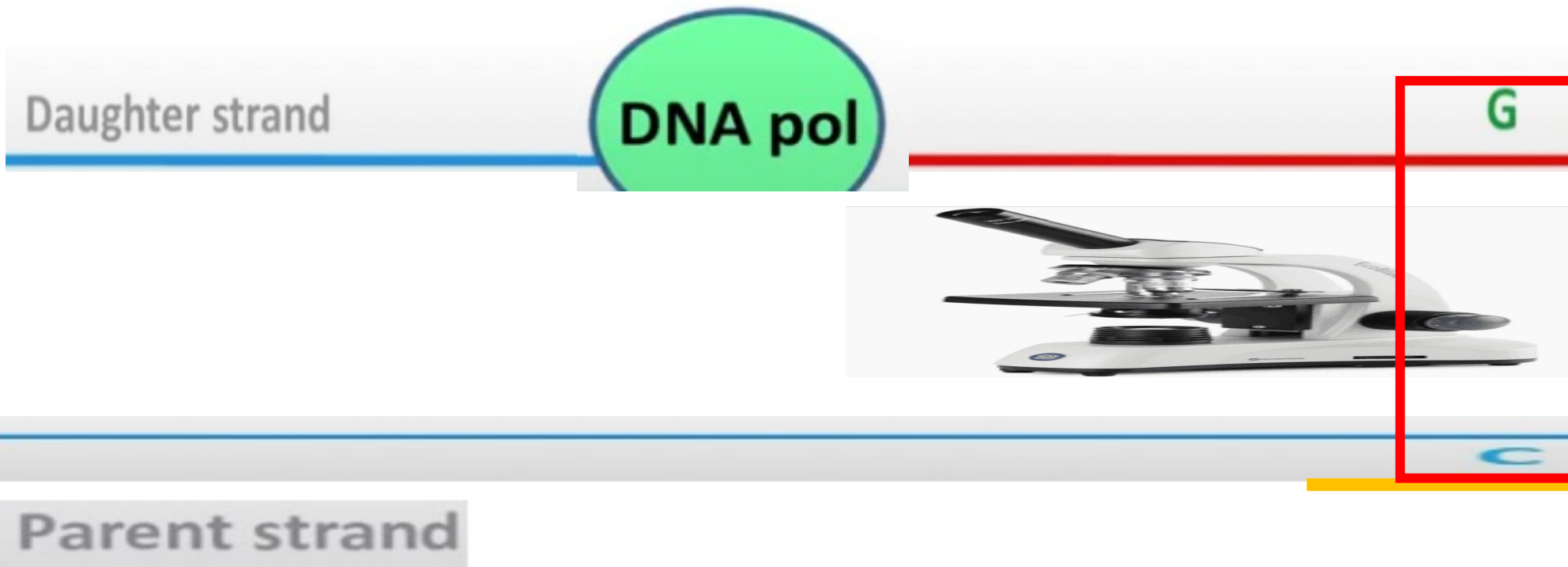
Daughter strand



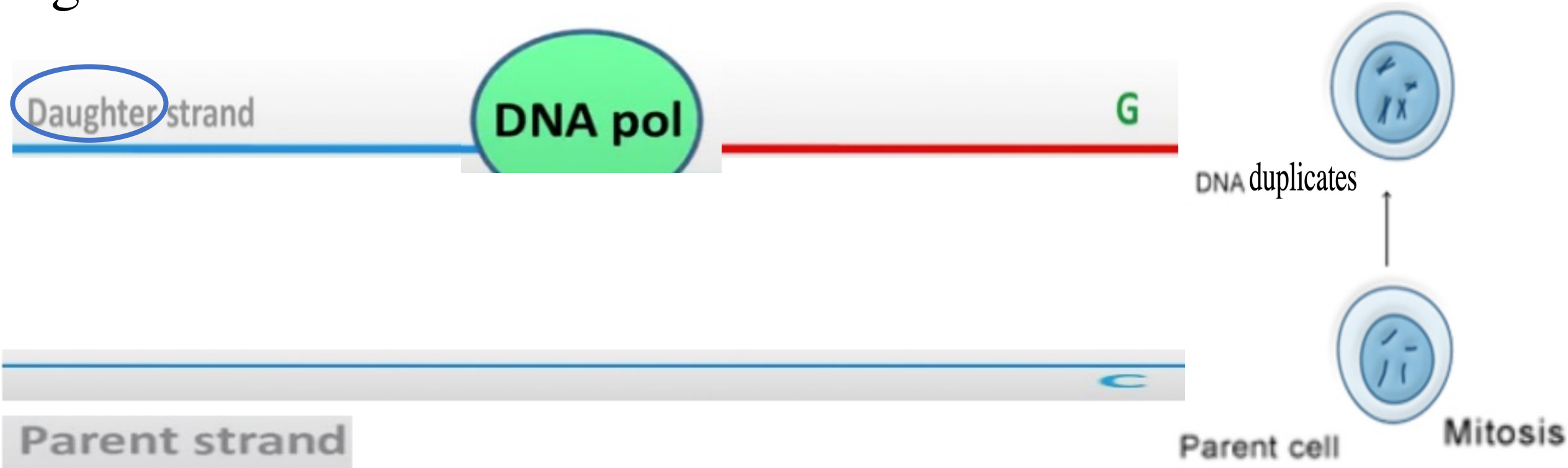
Parent strand

c

DNA polymerase is an enzyme that **catalyzes** (accelerates the rate of a chemical reaction) **the synthesis of DNA**. This enzyme is essential for DNA replication. During this process, **DNA polymerase** "reads" the existing DNA strand to create new strand that **match the existing one**.



Every time a cell divides, **DNA polymerase** is required to duplicate the cell's DNA (so that a copy of the original DNA molecule can be passed to each daughter cell). In this way, genetic information is passed down from generation to generation.





Daughter strand

G

Parent strand

C

DNA ligase is an enzyme, that facilitates the joining of DNA strands together. It plays a role in repairing single-strand breaks in duplex DNA in living organisms.



DNA ligase is an enzyme, that facilitates the joining of DNA strands together. It plays a role in repairing single-strand breaks in duplex DNA in living organisms.



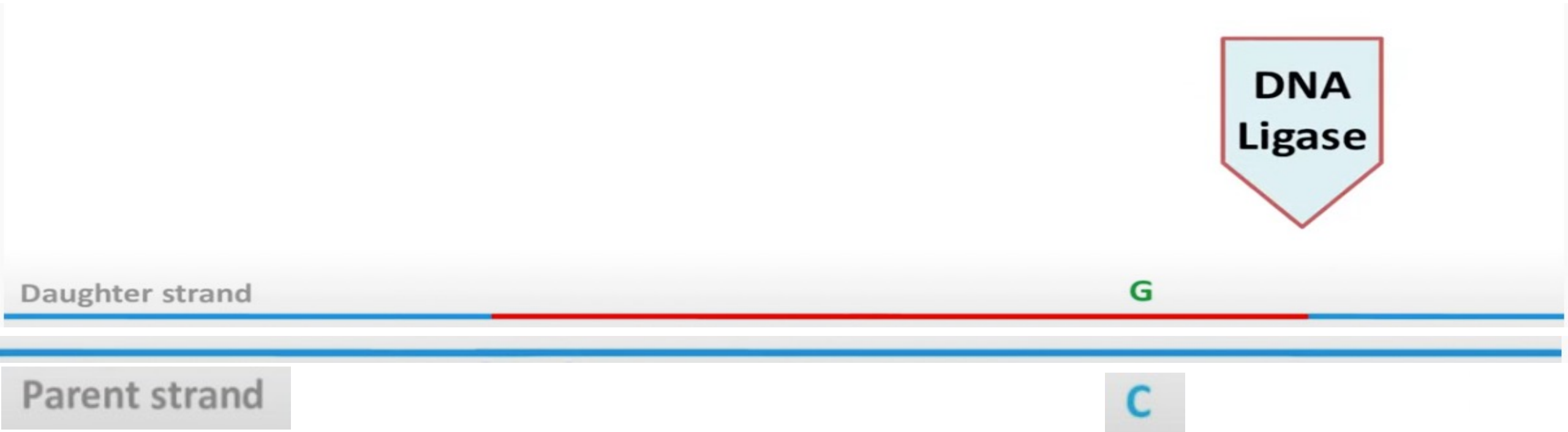
**DNA
Ligase**

Daughter strand

G

Parent strand

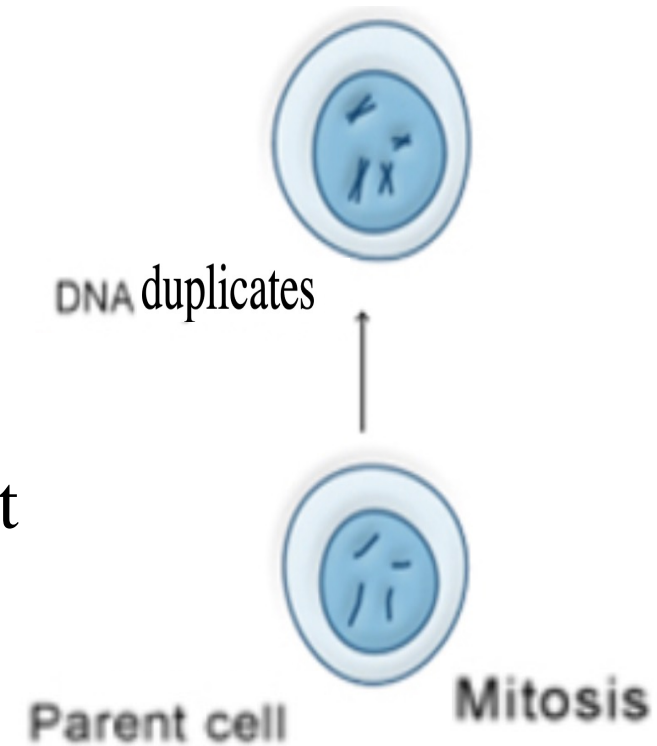
C



Συνεπώς: Το σύνδρομο Lynch σχετίζεται με μεταλλάξεις γονιδίων (**MLH1**, **MSH2**, **MSH6** και **PMS2**) που με τις αντίστοιχες πρωτεΐνες που παράγουν (**DNA mismatch repair proteins**), συμμετέχουν στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης των αναντιστοιχιών του DNA (Mismatch Repair, MMR [επιδιόρθωση αναντιστοιχιών]).

Ειδικότερα, πρόκειται για μεταλλάξεις των γονιδίων **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** και **PMS2**. Οι πρωτεΐνες (**DNA mismatch repair protein Mlh1**, **DNA mismatch repair protein Msh2**, **DNA mismatch repair protein Msh6** και **DNA mismatch repair protein Pms2** αντίστοιχα) που «παράγονται» από αυτά τα γονίδια είναι υπεύθυνες για την επιδιόρθωση λαθών στο DNA (errors that are made when DNA is copied [DNA replication] in preparation for cell division).

Ενδεικτικά: The **MSH2 gene** provides instructions for making a **protein** (DNA mismatch repair **protein Msh2**) that plays an essential role in repairing DNA. This protein helps fix errors that are made when DNA is copied (DNA replication/ duplication) in preparation for cell division. The **Msh2 protein** joins with another protein, the **Msh6**.

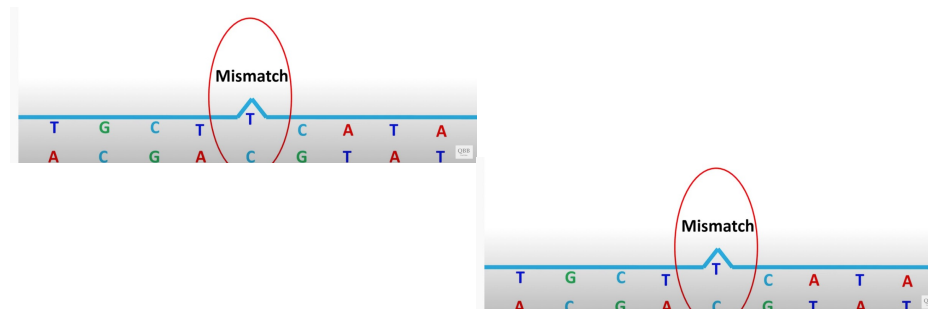


Inherited changes in the MSH2 gene increase the risk of developing ovarian cancer, as well as other types of cancer, as part of Lynch syndrome. Females with Lynch syndrome have an 8 to 10 percent chance of developing ovarian cancer, as compared with <2 percent in the general population.

Μεταλλάξεις στα γονίδια **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** και **PMS2** οδηγούν σε μη επιδιόρθωση των λαθών που θα προκύψουν κατά την αντιγραφή του γενετικού υλικού σε συγκεκριμένες **περιοχές**. Οι **περιοχές** αυτές μπορούν να ανιχνευτούν με κατάλληλες μεθόδους σε καρκινικό ιστό ατόμου που έχει ήδη νοσήσει (π.χ. σε καρκίνο του ενδομητρίου) και να διευκολύνουν τη διάγνωση του πιθανού κληρονομικού συνδρόμου.



Επίσης, έλεγχος μπορεί να γίνει απευθείας με εξέταση αίματος του ατόμου που ενδιαφέρεται για την ανίχνευση **μετάλλαξης**. Το σύνδρομο Lynch, η αλλιώς ο κληρονομικός μη-πολυποδιακός ορθοκολικός καρκίνος (HNPCC/Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer), προκαλείται από **μεταλλάξεις** στα γονίδια **MLH1**, **MSH2**, **MSH6**, **PMS2** (και EPCAM).



Το σύνδρομο Lynch κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Συνεπώς, εάν ο ένας από τους δύο γονείς (πατέρας ή μητέρα) φέρει αυτή τη μετάλλαξη (γονίδια **MLH1**, **MSH2**, **MSH6**, **PMS2**), ο απόγονος έχει 50% πιθανότητα να την κληρονομήσει.

Οι φορείς αυτών των παθογόνων μεταλλάξεων έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε:

Παχύ έντερο

Ενδομήτριο

Ωοθήκες

Στομάχι

Ουροποιητικό σύστημα

Η μέση ηλικία εμφάνισης του **καρκίνου του ενδομητρίου** είναι μικρότερη από τις υπόλοιπες γυναίκες με **καρκίνο του ενδομητρίου** χωρίς το σύνδρομο (ακόμα και πριν την ηλικία των 40 ετών). Κατ' αντιστοιχία με τον γενικό πληθυσμό, η πλειοψηφία των γυναικών με σύνδρομο Lynch έχει ενδομητριοειδή ιστολογικό τύπο, με διάγνωση σε αρχικό στάδιο, πολύ καλή πρόγνωση και εντόπιση στο κατώτερο τμήμα της ενδομητρικής κοιλότητας.

Η ανοσοϊστοχημική εξέταση του όγκου για τις πρωτεΐνες **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** και **PMS2** αποτελεί απαραίτητο βήμα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου.



Ελλιπής έκφραση των πρωτεϊνών **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** και **PMS2** μπορεί να σημαίνει κληρονομική μορφή καρκίνου του ενδομητρίου (σύνδρομο Lynch), οπότε απαιτείται ο αντίστοιχος γονιδιακός έλεγχος της ασθενούς με εξέταση αίματος.

Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων φαίνεται να βοηθά στη μείωση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου ή των ωοθηκών σε γυναίκες με το σύνδρομο Lynch, που δεν έχουν εμφανίσει καρκίνο του ενδομητρίου ή των ωοθηκών.

Ωστόσο, ο πιο αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης του καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών σε γυναίκες με σύνδρομο Lynch είναι η προφυλακτική ολική υστερεκτομή, με αφαίρεση των ωοθηκών και των σαλπίγγων. Η χρονική στιγμή για την προηγούμενη επέμβαση εξατομικεύεται, και συνήθως πραγματοποιείται σε ηλικίες ≤ 40 ετών.

If you have a family health history of colorectal or other Lynch syndrome-related cancers but have not had colorectal or another Lynch syndrome-related cancer, this table shows what the test results mean for you and your family:

| Test Result | Result Meaning | What it means for you | What it means for your family |
|--|--|---|--|
| Negative and tested for mutation that runs in your family | You do not have the mutation that runs in your family. | You are not at higher risk than the average person for colorectal cancer. You cannot pass the mutation on to your children. | Your children cannot inherit the mutation that runs in your family and do not need to be tested. |

If you have a family health history of colorectal or other Lynch syndrome-related cancers but have not had colorectal or another Lynch syndrome-related cancer, this table shows what the test results mean for you and your family:

| Test Result | Result Meaning | What it means for you | What it means for your family |
|-----------------|--|---|---|
| Positive | You have a mutation known to cause hereditary colorectal cancer. | Medical options are available to reduce your future cancer risk or find cancer early. | should test for the same mutation you have. |

Several medical options are available for managing cancer risks in people who have Lynch syndrome. These options all have risks and benefits, and should be discussed with a doctor before making any medical decisions.

Colonoscopies every 1-2 years starting between the ages of 20-25 (or 2-5 years before the earliest colorectal cancer in the family) are the most effective way to prevent colorectal cancer.

Other available options may reduce the chance of developing cancer or improve the likelihood of detecting it earlier, but the effectiveness of these options is less certain and should be discussed with a doctor:

- Daily aspirin use to reduce the risk of colorectal cancer

Other available options may reduce the chance of developing cancer or improve the likelihood of detecting it earlier, but the effectiveness of these options is less certain and should be discussed with a doctor:

- Daily aspirin use to reduce the risk of colorectal cancer

Κάποιες μελέτες επιβεβαίωσαν τον προστατευτικό ρόλο των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs/Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) και ιδιαίτερα της ασπιρίνης στην πρόληψη εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.

- Transvaginal ultrasound and endometrial biopsy every 1-2 years, beginning at age 30-35 years, to detect endometrial cancer
- CA-125 blood tests every year to detect ovarian cancer
- Hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy to prevent gynecologic cancers
- Upper endoscopies every 3-5 years starting between the ages of 30-35 to detect stomach and small bowel cancer
- Urinalysis every year starting between the ages of 30-35 to detect bladder cancer