Acknowledgement

First, thanks are all to GOD for blessing this work until it has reached its end, as a part of his generous helping throughout my life.

I would like to express my sincere gratitude to Prof. Dr. Ashraf Abdel Moghney , Professor of General Surgery, Faculty of Medicine, Ain Shams University for his close supervision, continuous help and tremendous effect he had done in the meticulous revision of the whole work.

It gives me great pleasure to express my utmost thanks to Dr. Mohamed Nada, Assistant Prof. of General Surgery, Faculty of Medicine, Ain Shams University, from whom I received faithful supervision and continuous guidance throughout this work.

My gratitude cannot be fulfilled without expressing my deepest gratitude to my father, mother, wife, son and sister, for their generous support.

Hereditary non-polypotic colorectal cancer

An essay submitted for partial fulfillment of master degree in general surgery

By

Shawky Gerges Shawky

M.B.C.H. Ain shams university

Supervised by:

Prof.DR. Ashraf Abd El Moghny Mostafa

Professor of general surgery

Faculty of Medicine-Ain Shams University

Dr.Mohamed Ali Nada

Assistant professor of general surgery

Faculty of Medicine-Ain Shams University

Ain Shams University

Faculty of Medicine

2011

Contents

1. Introduction (1)
2. Aim of the work (3)
3. pathophysiology of Hereditary non-polypotic colorectal cancer. (4)
4. Epidemiology and classification of Hereditary non-polypotic colorectal cancer. (18)
5. Genetics of Hereditary non-polypotic colorectal cancer. (25)
6. Screening of Hereditary non-polypotic colorectal cancer.(48)
7. Diagnosis of Hereditary non-polypotic colorectal cancer.(82)
8. Management of Hereditary non-polypotic colorectal cancer. (128)
9. Summary. (150)
10. References. (152)
11. Arabic summary. (161)

الاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية بالقولون والمستقيم

مقال مقدم لغرض التمهيد لرسالة الماجستير في الجراحة العامة

اعداد

شوقي جرجس شوقي

بكالوريوس طب-جامعة عين شمس

اشراف

الاستاد الدكتور/ اشرف عبد المغني مصطفي

استاد الجراحة العامة

كلية الطب-جامعة عين شمس

الدكتور/ محمد علي ندا

مدرس الجراحة العامة

كلية الطب-جامعة عين شمس

جامعة عين شمس

كلية الطب

2011

الملخص

ان سرطان القولون والمستقيم هو سرطان شائع في العالم كله ،انة ثالث اكبر سبب شائع لوفيات السرطان من الجنسين في الولايات المتحدة. وان خطر حدوث سرطان القولون والمستقيم في الولايات المتحدة هو 6% مع اكثر من90%من الحالات تحدث بعد سن الخمسين . وقد سجلت معدلات اقل في العالم الثالث والدول النامية . هدة الاختلافات ممكن ان تكون بسبب عوامل بيئية ،خاصة العوامل الغدائية (السمنة وقلة النشاط البدني)وهدة عوامل تمثل خطورة حيث ينمو سرطان القولون والمستقيم (3).

ومن المعروف ان سرطان القولون والمستقيم يمكن ان يحدث في اشكال وراثية ،متفرقة او عائلية . والاشكال الوراثية لسرطان القولون والمستقيم تتميز بتاريخ عائلي ايجابي ، ظهور في سن مبكر ووجود اورام وعيوب محددة اخري (22).

تشخيص سرطان القولون والمستقيم الوراثي يستند علي معايير تاريخ العائلة ،معايير باثولوجية،وفي الاونة الاخيرة معايير جينية . ومن المسلم به ان 80%من سرطان القولون والمستقيم في سن مبكر هو **وراثي** (35).

والاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية بالقولون والمستقيم (متلازمة لينش)هي اكثر سرطانات القولون والمستقيم الوراثية حدوثا في الولايات المتحدة وغرب اوروبا .فهو يشكل حوالي من3-8% من كل حالات سرطان القولون والمستقيم ، وحوالي 15% من مثل هدة السرطانات لدي المرضي الدين لديهم تاريخ عائلي للاصابة بسرطان القولون والمستقيم .في الولايات المتحدة ،حوالي160,000 حالة جديدة من سرطان القولون والمستقيم تكتشف كل سنة ، 2-7% تقريبا من هدة السرطانات بسبب **متلازمة لينش** (48).

وقد اثبت علماء البيولوجيا الجزيئية ان زيادة مخاطر الاصابة بالاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية بالقولون والمستقيم يرجع الي خلل في الية اصلاح الحمض النووي.و قد تم اثبات جينات محددة مسئولة عن المتلازمة وتشملhMSH2 (الموجود علي كروموسوم 2P21)، hMLH1 (الموجود علي كروموسوم 3P21-23)،hMSH6(الموجود علي كروموسوم 2P16-21) ، و hPMS2(الموجود علي كروموسوم 7P21) **(4)**،لدا قد يوصي بتحليل الطفرات الجينية ل (MSH2) ،(MLH1)،(MSH6)، و| او (PMS2) للمرضي المحتمل اصابتهم بمتلازمة لينش بعد التقصي عن وجود عدم استقرار التوابع الدقيقة في الاورام **(36)**.

علوم وتكنولوجيا (20 مايو،2011) ان مرضي سرطان القولون والمستقيم (ما ادا كان السرطان موروث كما هو الحال في متلازمة لينش او عشوائي)الدين بهم عيوب عدم اصلاح التطابق لهم معدلات تكرار اقل ، معدلات بقاء علي قيد الحياة افضل ،واستجابة للعلاج الكيميائي بواسطة (5- فلورويوراسيل) افضل من المرضي دون هده العيوب **(67)**.

الهدف من العمل

الهدف من هدا المقال هو مراجعة قضية الاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية بالقولون والمستقيم مع اهتمام كبير بالاسس الجينية ،التقصي عنه و الطرق الحديثة في التعامل معه.

المحتويات

١. المقدمة
٢. الهدف من الموضوع
٣. الوصف الباثوفسيولوجي للاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية في القولون و المستقيم
٤. وبئيات وتصنيف الاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية في القولون و المستقيم
٥. وراثيات الاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية في القولون و المستقيم
٦. التقصي عن وجود الاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية في القولون و المستقيم
٧. تشخيص الاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية في القولون و المستقيم
٨. التعامل مع الاورام الخبيثة الوراثية الغير نتوئية في القولون و المستقيم
٩. الخلاصة
١٠. المراجع
١١. ملخص بالغة العربية

LIST OF ABBREVIATIONS

AAG	Adenin Adenin Guanin
ABL	Abelson murine leukemia virus oncogene
AFAP	Attenuated familial adenomatous polyposis
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie
AM I	Amsterdam Criteria I
AM II	Amsterdam Criteria II
APC	Adenomatous polyposis coli
ASCO	American society of clinical oncology
ATG	Adenin Thiamin Guanin
A>T	Adenin>Thiamin
BCG	Bacilli Calmette Guerin
BICC-C	Bolus-Infusional or Capecitabine with Camptosar Celecoxib
Bp	Base protein
BRAF	B-type Raf kinase oncogene

CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
cDNA	Coding DNA
CEA	Carcinoembrionic antigen
CI	Confidence Interval
C-MYC	Transcriptional factor gene
CRC	Colorectal cancer
CT	Computed Tomography
DCBE	Double Contrast Rectal Enema
DCC	Deleted in colorectal carcinoma
DFS	Disease Free Survival
DGGE	Denaturing Gradient Gel Electrophoresis
DHPLC	Denaturing high performance liquid chromatography
DNA	Deoxy-ribonucleic acid
DRE	Digital Rectal Examination
EGF	Epidermal Growth Factor
erb β2	C-erbβ2 (HER-2/neu) oncogene encodes a transmembrane tyrosine kinase receptor

EUS	Endoanal Ultrasound
FAP	Familial Adenomatous polyposis
FDA	Food & Drug Administration
FDG	Fluorine-18-fluoro-2-deoxyglucose
FOBT	Fecal occult blood test
G>A	Guanin>Adenin
GKS	Gamma Knife Radiosurgery
G2/M	Gap phase2/Mitotic phase of cell cycle
hMLH1	human MutL homolog 1
hMLH3	human MutL homolog 3
hMSH2	human MutS homolog 2
hMSH3	human MutS homolog 3
hMSH6	human MutS homolog 6
hPMS1	Heterodimer of MutL αhomolog
hPMS2	Heterodimer of MutL αhomolog in human
HNPCC	Hereditary non-polyposis colorectal cancer

HR	Hazard ratio
IHC	Immunohistochemistry
Kb	Kilo bases
k-ras	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LOH	Loss of heterozygosity
LV	Leucovorin
MCC	Mutated in colorectal carcinoma
mci	Millicuri
MMR	Mismatch repair
MRI	Magnetic resonance imaging
mRNA	messenger ribonucleic acid
MSI-H	Microsatellite instability-high
MSI-L	Microsatellite instability-low
MSS	Microsatellite stable
NCCTC	North Central Cancer Treatment Group
NCI	National Cancer Institute

NSABP	National Surgical Adjuvant Breast& Bowel Project
OS	Overall Survival
P<0.05	P value
PET	Positron emission tomography
PFS	Progression free survival
PMUT	Polymorphic mutation under temperature
PTT	Protein Truncation Test
QALYs	Quality Adjusted Life Years
RF	Radiofrequency
RFA	Radiofrequency Ablation
RRH	Risk Reducing Hysterectomy
RRSO	Risk Reducing Salpingoophrectomy
SIFT	Sorting Intolerant From Tolerant
SMAD2/4	SMAD family member 2/4
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
SPIO	Supermagnetic iron oxide particles

SRC	Gene belong to SRC family kinases (family of non-receptor tyrosine kinases)
SSCP	Single Strand Conformation Polymorphism
ssDNA	Single strand DNA
STK11	Serine/threonin kinase 11
T>C	Thiamin>Cytosine
TACE	Transcatheter arterial Chemoembolization
TGFβ	Transforming growth factor β
TME	Transmagnetic excision
TP53	Tumor protein53
TRUS	Transrectal Ultrasound
TTP	Targeted Therapy
USPIO	Ultrasmall paramagnetic iron oxide particles
5-FU	5- Fluorouracil

List of figures

Numbers		Page