

SINDROM LYNCH

Ana Blatnik, Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana, Genetsko svetovanje

Povzetek

Sindrom Lynch (LS) je avtosomno dominantno dedna predispozicija za razvoj rakavih bolezní, ki se v splošni populaciji pojavlja s pogostnostjo približno 1/440. Povzročajo jo okvare genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*. Nosilci mutacij v naštetih genih so visoko ogroženi, da zbolijo za rakom debelega črevesa, rakom telesa maternice, rakom jajčnikov ter še nekaterimi drugimi rakavimi boleznimi, kot so rak želodca, trebušne slinavke, sečevoda in ledvičnega meha, tankega črevesa, žolčnih vodov in možganski tumorji. Posamezniki z LS praviloma za rakavimi boleznimi zbole vajo mlajši kot drugi bolniki in pogosto razvijejo več rakavih bolezní, povezanih z omenjenim sindromom. Visoko ogrožene posameznike lahko iščemo na podlagi podatkov o družinski obremenitvi z raki in osebni anamnezi ter jim ponudimo možnost genetskega svetovanja in testiranja. Določene značilnosti tumorskega tkiva pri posameznikih z LS pa omogočajo tudi iskanje nosilcev s presejanjem vseh ali izbranih bolnikov – najpogosteje ga opravljamo z imunohistokemičnim barvanjem tkiva rakov debelega črevesa in danke in endometrija, s katerim ugotavljamo motnje v izražanju beljakovin *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*. Na podlagi izvidov genetskega testiranja lahko v družinah z LS visoko ogroženim posameznikom ponudimo intenziven program preventivnih ukrepov, ki vključuje redne kolonoskopske preglede in preventivne ginekološke posege. V prihodnosti pa bo nosilec ogrožajočih okvar najverjetneje na voljo še več možnosti preprečevanja rakavih bolezní ter prilagojeno zdravljenje, ko do bolezní pride.

Uvod

Prvi opis družine z izrazito povečano pojavnostjo raka telesa maternice in rakov prebavil v literaturi zasledimo v prispevku Aldreda Scotta Warthina, objavljenem leta 1913. Henry Lynch s sodelavci je desetletja pozneje Warthinovo »družino G« podrobneje opisal kot primer dednega sindroma, povezanega z nagnjenostjo k rakavim boleznim, ki ga danes po njem imenujemo sindrom Lynch (LS). Omenjeni sindrom je najpogostejši dedni vzrok raka debelega črevesa (prisoten pri 2–5 % vseh bolnikov) in raka telesa maternice (2–3 % vseh bolnic) ter drugi najpogostejši sindrom, povezan z dednimi oblikami raka

jajčnikov, takoj za sindromom dednega raka dojk in jajčnikov (angl. Hereditary breast and ovarian cancer – HBOC, glej prispevek *Dedni rak jajčnikov in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na OIL* v pričujočem zborniku).

Sindrom Lynch – genetsko ozadje in ogroženost

LS je avtosomno dominantno dedna predispozicija za razvoj rakavih bolezni, ki se v splošni populaciji pojavlja s pogostnostjo približno 1/440. Povzročajo jo okvare sistema za popraviljanje neujemanja baznih parov (MMR – angl. mismatch repair). Tovrstno popraviljanje je možno le ob usklajenem delovanju beljakovin MMR, zanje pa kodirajo predvsem geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*. Beljakovine, ki nastajajo na podlagi zapisa za omenjene gene, se združujejo v komplekse, ki pomagajo pri izrezovanju neustrezno vstavljenih baznih parov. Ko katera izmed beljakovin MMR manjka, in se napake kopičijo v dednem zapisu, govorimo o t. i. mutatorskem fenotipu. Če do tovrstnih mutacij prihaja v genih, ki zavirajo rast tumorja, ali onkogenih, lahko pomembno pospešijo proces kancerogeneze. Prav posebno so na okvare sistema MMR občutljiva področja tandemskih ponovitev nukleotidnih zaporedij, t. i. mikrosateliti. Za tumorsko tkivo posameznikov z LS je tako značilna visoko izražena mikrosatelitska nestabilnost (MSI).

Dolgoletne klinične študije družin in posameznikov z LS nam omogočajo opredelitev ogroženosti, ki so povezane s prisotnostjo mutacij v genih MMR. Ta je izrazito povišana za raka debelega črevesa (52- do 82-%) – v preteklosti so LS imenovali tudi dedni nepolipozni rak debelega črevesa (angl. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer - HNPCC), saj pri bolnikih praviloma ni zaznati izrazito povečanega števila polipov. Za sindrom je značilno pogostejše pojavljanje raka desnega hemikolona ter določene histološke značilnosti karcinomov (infiltracija tumorskega tkiva z limfociti, mucinozna/pečatnocelična morfologija, medularni tip karcinoma); bolniki nemalokrat razvijejo več sinhronih ali metahronih rakov debelega črevesa. Pogost je tudi rak telesa maternice, ki je pri nosilkah okvar v genih MMR v 50 % prvi rak, za katerim zbolijo – do starosti ga razvije 25–60 % vseh nosilk. Za LS so značilne zgodnje diagnoze tako raka debelega črevesa (povprečna starost 44–61 let) kot raka telesa maternice (povprečna starost 48–62 let). Občutno je povišana pojavnost raka jajčnikov, bolnice s to boleznijo praviloma zbole vajo mlajše (povprečna starost 42,5 let), pri njih se pogosteje razvije endometroidni ali svetlocelični tip karcinoma. Z LS je povezano tudi pogostejše pojavljanje nekaterih drugih rakavih bolezni, kot so rak želodca, trebušne slinavke, sečevoda in ledvičnega meha, tankega črevesa, žolčnih vodov in možganski tumorji. Kombinacijo novotvorb žlez lojnic ter raka debelega črevesa včasih poimenujemo sindrom Muir–Torre, čeprav je to le inačica LS. Sočasno pojavljanje raka debelega črevesa in glioblastoma označujemo z imenom sindrom Turcot – praviloma je to posledica mutacij v genu *APC* ali genih MMR.

Že dalj časa je znano, da so mutacije v različnih genih MMR povezane z različnimi ogroženostmi za rakave bolezni (tabela 1), diagnoze pa so praviloma zgodnejše pri nosilcih mutacij v genih *MLH1* in *MSH2* kot pri nosilcih mutacij v genih *MSH6* in *PMS2*. Za LS je značilna nepopolna penetranca (ne zbolijo vsi nosilci genetske okvare) in raznolika ekspresivnost, saj člani iste družine zbolevaro za različnimi rakavimi boleznimi v različnih življenjskih obdobjih.

Karcinom	MLH1 ali MLH2		MSH6		PMS2	
	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi
Debelo črevo	52%-82%	44-61 let	10%-22%	54 let	15%-20%	61-.66 let
Endometrij	25%-60%	48-62 let	16%-26%	55 let	15%	49 let
Želodec	6%-13%	56 let	≤3%	63 let	+	70-78 let
Jajčniki	4%-24%	42,5 let	1%-11%	46 let	+	42 let
Hepatobiliarni trakt	1%-4%	50-57 let	NP	NP	+	NP
Urinarni trakt	1%-7%	54-60 let	<1%	65 let	+	NP
Tanko črevo	3%-6%	47-49 let	NP	54 let	+	59 let
Možgani/ centralni živčni sistem	1%-3%	~50 let	NP	NP	+	45 let

Tabela 1: Ogroženost za rakave bolezni glede na prisotnost okvare v različnih genih MMR.

Posamezniki z LS so heterozigotni nosilci ene okvarjene kopije gena MMR – ko pride v tkivu do somatske mutacije drugega alela, je posledica moteno delovanje sistema MMR, ki pripomore k razvoju rakave bolezni. Pri nosilcih dveh okvarjenih kopij istega gena MMR pa govorimo o avtosomno recesivno dednem sindromu CMMR-D (angl. constitutional mismatch repair deficiency) – zanje je značilno pojavljanje raka debelega črevesa, sečil, glioblastomov ter hematoloških malignih obolenj že v otroški dobi, praviloma pa so pri bolnikih prisotne tudi kožne posebnosti (npr. pege café au lait), ki še najbolj spominjajo na neurofibromatozo.

Indikacije za napotitev na genetsko obravnavo

Na genetski posvet v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje je smiselno napotiti bolnike in njihove sorodnike, ki ustrezajo navedenim kriterijem:

- znana mutacija na genih, ki so povezani z LS, v družini
- ženske z rakom materničnega telesa, zbolele pred 50. letom
- izračun z uporabo modela PREMM [1,2,6] ¹ ≥ 5 %
- bolnik ustreza revidiranim kriterijem Bethesda:
 - osebe z RDČD, zbolele pred 50. letom
 - prisotni sinhroni ali metahroni RDČD ali raki, povezani z LS ²
 - imunohistokemično barvanje tumorja, ki je bil pri bolniku diagnosticiran pred 60. letom, pokaže izgubo jedrnega izražanja enega ali več proteinov za popravljanje neujemanja (proteina MMR), ali molekularno-genetske preiskave kažejo, da gre za tumor z visoko izraženo mikrosatelitsko nestabilnostjo
 - bolnik z RDČD, ki ima vsaj enega sorodnika v prvem kolenu z rakom, povezanim z LS, med njimi mora biti vsaj en rak diagnosticiran pred 50. letom
 - bolnik z RDČD, ki ima vsaj dva sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom z LS, ne glede na starost ob diagnozi.
- bolnik ustreza kriterijem Amsterdam II:
 - vsaj trije sorodniki z RDČD ali raki, povezanimi z LS, v vsaj dveh generacijah, od katerih je eden zbolel pred 50. letom, eden je sorodnik drugih dveh v prvem kolenu
 - družinska polipoza mora biti izključena.

Presejanje in genetsko testiranje

Ena od možnosti aktivnega iskanja LS med bolniki z rakom debelega črevesa in bolnicami z rakom materničnega telesa je testiranje tumorjev na MSI ali imunohistokemično (IHK) testiranje izražanja beljakovin MMR. V rutinski praksi za dokazovanje motnje v delovanju beljakovin MMR pogosteje uporabljamo IHK-barvanja, s katerimi ugotavljamo, ali je izražanje beljakovin MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 v tumorskih celicah ohranjeno. Ker je sočasna izguba beljakovin MLH1 in PMS2 večinoma posledica somatske hipermetilacije promotornega gena *MLH1*, je priporočljivo to možnost izključiti z dodatnimi preiskavami. Presejanje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke z eno od opisanih metod za izključevanje LS je že leta del priporočil za obravnavo bolnikov s to boleznijo, a ga žal v Sloveniji rutinsko ne izvajamo. Novejša priporočila poudarjajo pomen tovrstnih preiskav tudi pri raku materničnega telesa.

1 PREMM [1,2,6] Model: Prediction Model for MLH1, MSH2, and MSH6 Gene Mutations <http://premm.dfci.harvard.edu/>

2 raki, ki so povezani z LS: RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možgan (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot), ter sebacealni adenomi in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir – Torre

Genetsko testiranje ob sumu na LS vključuje sekvenciranje ter izključevanje večjih delecij in duplikacij genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*. Tudi delecije gena *EPCAM* so lahko vzrok LS, saj preprečijo normalno prepisovanje sosednjega gena *MSH2*. Kljub obsežnim analizam pri nekaterih redkih posameznikih, kjer se zdi diagnoza zelo verjetna, z današnjimi metodami sindroma ne moremo z gotovostjo izključiti ali potrditi.

Preventivni ukrepi

Običajno pričnemo nosilce spremljati po 20. letu s kolonoskopijami na eno do dve leti, ženske pa usmerimo še na posvet h ginekologu glede možnih preventivnih posegov, poučimo jih tudi o opozorilnih znakih za raka materničnega telesa. Operativno zdravljenje raka debelega črevesa naj bi bilo po nekaterih priporočilih pri bolnikih z LS bolj radikalno, na določene citostatike naj bi se odzivali drugače kot drugi bolniki. Čeprav študije kažejo, da redno jemanje aspirina posameznike z LS ščiti pred rakom debelega črevesa, sta priporočljivi odmerki in doba jemanja še nedorečena. Trenutno so v razvoju cepiva, ki skušajo prisotnost neoantigenov/neoproteinov v tumorjih bolnikov z LS izkoristiti za spodbuditev imunskega odgovora na rakavo bolezen, obetavne učinke pa naj bi pri bolnikih z MSI-tumorji zaznali tudi ob uporabi zaviralcev PD-1.

Zaključek

Pričujoči prispevek skuša na kratko povzeti nekatere molekularne, patohistološke in klinične značilnosti LS – poznavanje vzrokov tega sindroma namreč omogoča uspešnejše iskanje visoko ogroženih posameznikov ter s tem bolj ustrezno zdravljenje in preventivne ukrepe.

Viri in literatura

1. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. : Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9809): 2081–2087.
2. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Colon Cancer Family Registry. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1479–87.
3. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al. History and Molecular Genetics of Lynch Syndrome in Family G. A Century Later. *JAMA* 2005; 294(17): 2195–2202.
4. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.II.2016, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
5. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syn-

- drome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:36, 4301-4308.
6. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 [Posodobljeno 2014]. V: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., ed. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
 7. Leenen CH, Goverde A, de Bekker-Grob EW, et al. Cost-effectiveness of routine screening for Lynch syndrome in colorectal cancer patients up to 70 years of age. *Genet Med* 2016; 18(10): 966–73.
 8. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome 1895–2015. *Nat rev Cancer* 2015; 15: 181–194.
 9. Warthin, AS, *Classics in oncology: Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the university of Michigan, 1895-1913*. CA: *A Cancer Journal for Clinicians* 1985; 35: 348–359.
 10. Westdorp, H., Fennemann, FL, Weren, RDA et al. Opportunities for immunotherapy in microsatellite instable colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65: 1249.