

# LYNCH SINDROM IN GINEKOLOŠKI RAKI: SPREGLEDANA POVEZAVA

Nina Kovačević

---

## Izveček

Lynch sindrom, znan tudi kot dedni nepolipozni kolorektalni rak, predstavlja najpogostejši dedni sindrom, povezan z večjim tveganjem za razvoj malignih obolenj, med katerimi izstopajo tudi ginekološki raki. Lynchov sindrom je posledica mutacij v genih za popravljanje napak pri replikaciji DNA (MMR), kar vodi do mikrosatelitske nestabilnosti in povečane tumorogeneze. Pri ženskah z Lynch sindromom je tveganje za razvoj raka endometrija primerljivo ali celo višje kot tveganje za kolorektalni rak, medtem ko je tveganje za rak jajčnikov prav tako pomembno povečano. Klinično se ti raki pogosto pojavijo v mlajši starosti in imajo lahko specifične histološke značilnosti. Celostna in individualizirana obravnava bolnic z Lynch sindromom je ključnega pomena za izboljšanje izidov zdravljenja in zmanjšanje umrljivosti.

**Ključne besede:** Lynch sindrom, rak endometrija, družinska obremenjenost, avtosomno dominantno dedovanje

---

## Uvod

Lynch sindrom (LS) je avtosomno dominantno dedno stanje, ki nastane zaradi zarodnih mutacij v genih za popravljanje napak pri replikaciji DNA, predvsem MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2. Okvara teh genov vodi do kopičenja mutacij v genomu, kar posledično povzroča mikrosatelitsko nestabilnost in povečano tveganje za razvoj različnih malignomov. Čeprav je LS tradicionalno povezan s kolorektalnim rakom, so ginekološki raki, zlasti rak endometrija, pogosto prva manifestacija bolezni pri ženskah.

Epidemiološki podatki kažejo, da imajo ženske z LS do 40–60 % življenjsko tveganje za razvoj raka endometrija ter 10–20 % tveganje za razvoj raka jajčnikov. Zaradi teh visokih tveganj je prepoznavanje sindroma ključnega pomena za pravočasno uvedbo preventivnih in terapevtskih ukrepov.

## Genetsko ozadje in patogeneza

Temelj LS predstavljajo mutacije v genih sistema MMR, ki so odgovorni za popravljanje napak, nastalih med replikacijo DNA. Okvara teh genov povzroči kopičenje mutacij, zlasti v mikrosatelitskih regijah DNA, kar vodi do mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Tumorji z visoko stopnjo MSI imajo značilne molekularne in imunološke lastnosti, vključno z visoko mutacijsko obremenitvijo.

Posamezni geni MMR so povezani z različnimi tveganji za razvoj ginekoloških rakov. Mutacije v genu MSH6 so posebej povezane z višjim tveganjem za rak endometrija, medtem ko mutacije v

MLH1 in MSH2 povečujejo tveganje za širši spekter malignomov. PMS2 mutacije so praviloma povezane z nižjim tveganjem, vendar niso zanemarljive.

## **Ginekološki raki pri Lynch sindromu**

### **Rak endometrija**

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak pri ženskah z LS in pogosto predstavlja prvo manifestacijo bolezni. Pojavi se v mlajši starosti kot sporadični primeri, pogosto pred menopavzo. Histološko gre najpogosteje za endometrioidni tip višjega gradusa, vendar so lahko prisotne tudi druge variacije.

Klinično se bolezen najpogosteje kaže z nenormalnimi krvavitvami iz maternice, kar omogoča relativno zgodnje odkrivanje. Kljub temu je pri bolnicah z LS potrebna večja stopnja klinične pozornosti.

### **Rak jajčnikov**

Rak jajčnikov pri LS predstavlja manjši delež, vendar ima pomemben klinični pomen zaradi pogosto nespecifičnih simptomov in pozne diagnoze. Histološko se pogosto pojavlja endometrioidni ali svetlocelični histološki tip. Tveganje za razvoj raka jajčnikov je nižje kot pri nosilkah mutacij BRCA, vendar še vedno bistveno višje kot v splošni populaciji.

### **Diagnostika**

Diagnostični pristop vključuje klinično oceno, družinsko anamnezo ter molekularno testiranje. Uporabljajo se kriteriji, kot so Amsterdamski in Bethesda kriteriji, vendar se vse bolj uveljavlja univerzalno testiranje tumorjev na MSI ali izgubo izražanja MMR proteinov.

Imunohistokemična analiza omogoča identifikacijo izgube posameznih MMR proteinov, kar usmerja nadaljnje genetsko testiranje. Potrditev diagnoze temelji na dokazani zarodni mutaciji.

### **Presejanje in preventiva**

Pri ženskah z LS se priporočajo redni ginekološki pregledi, vključno z transvaginalnim ultrazvokom in biopsijo endometrija na 1-2 leti, s pričetkom v starosti 30-35 let. Vendar učinkovitost presejanja ni popolnoma dokazana.

Profilaktična histerektomija z obojestransko salpingo-ooforektomijo predstavlja najučinkovitejši način zmanjšanja tveganja za ginekološke rake in se priporoča po zaključeni reprodukciji oz po 40 letu.

## Zdravljenje

Zdravljenje ginekoloških rakov pri LS sledi splošnim onkološkim smernicam, vendar ima pomembno vlogo molekularna klasifikacija tumorjev. Tumorji z MSI visoko stopnjo so posebej občutljivi na imunoterapijo, zlasti inhibitorje kontrolnih točk, kot so zaviralci PD-1.

Kirurško zdravljenje ostaja temelj terapije, dopolnjeno z radioterapijo ali kemoterapijo glede na stadij in histološki podtip bolezni.

Zgodnje prepoznavanje LS je ključnega pomena za učinkovito preprečevanje in zdravljenje ginekoloških rakov. Univerzalno testiranje tumorjev predstavlja pomemben korak naprej v identifikaciji bolnic.

Pomembna je tudi vloga genetskega svetovanja, ki omogoča identifikacijo ogroženih družinskih članov in uvedbo preventivnih ukrepov.

## Zaključek

LS predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj ginekoloških rakov, zlasti raka endometrija in jajčnikov. Napredek v molekularni diagnostiki in terapiji omogoča boljšo identifikacijo in zdravljenje teh bolnic. Individualiziran pristop, ki vključuje genetsko testiranje, preventivne ukrepe in sodobne terapevtske možnosti, je ključnega pomena za izboljšanje prognoze in kakovosti življenja bolnic.

## Literatura

1. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919–32.
2. Ryan NAJ, Morris J, Green K, Laloo F, Woodward ER, Hill J, et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1702–8.
3. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):569–74.
4. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):3–7.
5. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011;305(22):2304–10.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409–13.
7. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med.* 2019;21(10):2390–400.