

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Lynch syndrome – a case report and literature review

Saulė Pečiulaitytė¹, Silvija Makrickaitė¹, Eglė Budrauskaitė¹, Paulius Povilonis²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Oncology and Hematology, Kaunas, Lithuania

Abstract

Background. Lynch syndrome (LS) is a hereditary cancer predisposition disease, associated with germline mutations in DNA mismatch repair (MMR) genes MSH2, MLH1, MSH6 and PMS2 causing microsatellite instability (MSI). Patients with LS suffer from a high cumulative lifetime cancer risk compared to the general population. It is vastly underdiagnosed as some challenges in applying diagnostic and screening strategies for LS in clinical practice remain.

Aim. To select and analyze the scientific literature about Lynch syndrome.

Material and methods. The literature search was performed in the PubMed database using keywords “Lynch syndrome”, “microsatellite instability”, “hereditary colorectal cancer”, “Lynch-associated tumors”. The literature review includes 40 articles in English, published between 2014 and 2024.

Results. LS-derived tumors are recognized by loss of one of the four MMR proteins visualized by immunohistochemical staining of the tumor cells, and by the acquisition of a microsatellite instability (MSI) phenotype. The diagnosis of LS is confirmed by the presence of a pathogenic germline MMR gene variant on genetic testing. It is important to differentiate LS between other similar disorders, such as sporadic colorectal cancer, Lynch like syndrome, constitutional MMR deficiency and others.

Conclusions. At risk patients should be enrolled in regular colorectal cancer surveillance programs. Patients who have a confirmed MMR gene mutation should undergo colonoscopy every 1 – 3 years beginning at the age of 25 or 35. Identification of LS patients must be improved because in the absence of serious clinical suspicions, most cases remain undiagnosed.

Keywords: Lynch syndrome, microsatellite instability, hereditary colorectal cancer, Lynch-associated tumors.

Lynch'o sindromas – klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Saulė Pečiulaitytė¹, Silvija Makrickaitė¹, Eglė Budrauskaitė¹, Paulius Povilonis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Onkologijos ir hematologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka.

Įvadas. Lynch'o sindromas (LS) – paveldimas sindromas, didinantis vėžinių ligų atsiradimo tikimybę. Jis siejamas su mutacija viename iš DNR klaidų taisymo genų (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2), lemiančia navikinės DNR mikrosatelitų nestabilumą. Pacientai, sergantys LS, susiduria su didele vėžio išsivystymo rizika, palyginus su bendra populiacija. Nepaisant to, LS yra nepakankamai diagnozuojamas, kadangi susiduriama su iššūkiais pritaikant LS atrankos ir diagnostikos strategijas klinikinėje praktikoje.

Tikslas. Literatūros apžvalgos tikslas – sistemingai bei nuosekliai apžvelgti naujausias ir aktualiausias mokslines publikacijas apie Lynch'o sindromą.

Medžiaga ir metodai. Literatūros paieška atlikta PubMed duomenų bazėje, naudojant raktinius žodžius „Lynch syndrome“, „microsatellite instability“, „hereditary colorectal cancer“, „Lynch-associated tumors“. Atrinkta 40 straipsnių anglų kalba, išleistų 2014–2024 metais.

Rezultatai. LS galima įtarti remiantis diagnostiniais kriterijais bei atliekant atrankinius tyrimus. Molekulinė diagnostika dažniausiai pradedama nuo mikrosatelitų nestabilumo analizės, o MLH1, MSH2, MSH6 bei PMS2 baltymų ekspresija įvertinama imunohistochemijos metodu. LS diagnozė patvirtinama viename iš MMR genų aptikus gemalo linijos patogeninę mutaciją. LS svarbu diferencijuoti su kitais panašiais sutrikimais: sporadiniu kolorektaliniu vėžiu, Lynch'o tipo sindromu, konstituciniu MMR trūkumu ir kitais.

Išvados. Rizikos grupės pacientai turėtų būti įtraukti į reguliarias kolorektalinio vėžio stebėjimo programas. Pacientams, kuriems patvirtinta MMR geno mutacija, kolonoskopiją rekomenduojama atlikti kas 1 – 3 metus, pradedant nuo 25 ar 35 metų amžiaus, priklausomai nuo nustatyto patogeninio varianto. Reikia tobulinti LS sergančiųjų diagnostiką – nesant rimtų klinikinių įtarimų, dauguma atvejų lieka nediagnozuoti.

Raktažodžiai: Lynch sindromas, mikrosatelitų nestabilumas, sporadinis kolorektalinis vėžys, su Lynch sindromu susiję navikai.

1. Įvadas

Lynch'o sindromas (ang. *Lynch syndrome*, toliau – LS) – tai dažniausiai sutinkamas paveldimas sindromas, sukeliantis kolorektalinį vėžį (ang. *colorectal cancer*, toliau – CRC). Net 3–5% visų kolorektalinių atvejų yra nulemti būtent LS (1). Pacientai, sergantys paveldimu nepolipoziniu kolorektaliniu vėžiu, sukeltu LS, yra mutavusių DNR klaidų taisymo (ang. *mismatch repair*, toliau – MMR) genų nešiotojai – dėl šios mutacijos stebimas navikinės DNR mikrosatelitų nestabilumas (ang. *microsatellite instability*, toliau – MSI) (2). Šis sindromas, paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, taip pat lemia didelę antrinių ekstrakoloninių navikų atsiradimo riziką, tokių kaip endometriumo, kiaušidžių, virškinamojo trakto, šlapimo takų ir kitų (3). Šeiminė paveldimo kolorektalinio vėžio sąvoka pradėta tyrinėti jau XX amžiaus pabaigoje, tačiau patologinis LS mechanizmas detalčiau suprstas buvo tik 1990 metais (4). Keturių DNR MMR genų atradimas – MSH2, MLH1, MSH6 ir PMS2 – buvo pradžia LS molekulinės patogenezės sampratai 1993 – 1995 metais (5). Nuo pirmojo gemalo linijos MMR genų variantų ir mikrosatelitų nestabilumo atradimo bei jų susiejimo su LS etiologija praėjo beveik trys dešimtmečiai ir, nors LS diagnostikos bei prevencijos priemonės patobulėjo, vis dar susiduriama su iššūkiais pritaikant jas klinikinėje praktikoje (6).

2. Metodika

Literatūros paieška atlikta PubMed duomenų bazėje, naudojant raktinius žodžius „Lynch syndrome“, „microsatellite instability“, „hereditary colorectal cancer“, „Lynch-associated tumors“. Atrinkta 40 straipsnių anglų kalba, išleistų 2014–2024 metais.

3. Klinikinis atvejis

47 metų vyras kreipėsi dėl prieš pora mėnesių atsiradusio pilvo maudimo. Atliktas slapto

kraujavimo testas (FOBT) buvo teigiamas, todėl nuspręsta atlikti fibrokolonoskopiją. Buvo rastas medialinės žarnos sienos navikas, 5–6 cm nuo aklosios žarnos. Paimta biopsija, kuri patvirtino opėjančią infiltracinę adenokarcinomą, G1. Paskirta krūtinės, pilvo ir dubens organų kompiuterinė tomografija – metastazių nerasta. Multidisciplininio konsiliumo metu nuspręsta atlikti radikalią naviko rezekciją – pašalintas 10 cm ilgio storosios žarnos fragmentas su aplinkiniu riebaliniu audiniu. Mikroskopiškai ištyrus 19 sritinių limfmazgių, pašalintų kartu su žarnos fragmentu, metastazių nerasta. Taigi iš operacinės medžiagos diagnozuota infiltracinė storosios žarnos gleives produkuojanti adenokarcinoma pT3N0M0 LV0 R0, G2.

Kadangi paciento šeiminėje anamnezėje tėvas sirgęs storosios žarnos vėžiu būdamas 45 metų bei dėdė sirgęs kasos vėžiu, taip pat atsižvelgiant į jauną paciento amžių ir imunohistocheminio tyrimo atsakymą, buvo paskirta onkogenetiko konsultacija. Atlikus MLH/MSH2/MSH6 genų mutacijų tyrimą naujos kartos sekoskaita dėl įtariamo Lynch'o sindromo, buvo nustatyta patologinė MSH2 geno mutacija ir patvirtinta Lynch'o sindromo diagnozė.

4. Rezultatai

4.1 Diagnostiniai kriterijai

LS galima įtarti remiantis Amsterdamo kriterijais (ang. *Amsterdam criteria*, toliau – AC) ir Bethesda gairėmis. Nuo 1990 metų Amsterdamo kriterijai buvo naudojami nustatant šeimas, tinkančias molekulinei analizei. Remiantis šiais kriterijais, LS įtariamas, jei yra bent trys šeimos nariai, kuriems diagnozuotas kolorektalinis vėžys dvi kartas iš eilės, bent vienas atvejis diagnozuotas iki 50 metų amžiaus ir atmesta šeiminės adenomatozinės polipozės galimybė. Vėliau kriterijai buvo pakeisti į Amsterdamo II kriterijus (AC II), siekiant įtraukti kitus su LS susijusius vėžio atvejus (7). Tuo tarpu

Bethesda gairės pirmą kartą paskelbtos 1997 metais, kai buvo suprasta LS etiologija. Netrukus jos taip pat buvo atnaujintos – atsižvelgta į navikinio audinio mikrosatelitų nestabilumą (8). Pažymėtina, kad pusė LS sergančių pacientų neatitinka AC II, o Bethesda rekomendacijos, nors ir labai jautrios, yra per mažai specifinės, kad būtų kliniškai naudingos (9).

4.2 Atrankiniai ir diagnozę patvirtinantys tyrimai

4.2.1 Mikrosatelitų nestabilumo analizė

LS sukelia mutacija viename iš DNR klaidų taisymo genų, dažniausiai MLH1 ir MSH2 ($\pm 90\%$), taip pat MSH6 ir PMS2. MMR genų baltymai dalyvauja koreguojant nukleotidų bazių neatitikimus ir mažus intarpus ar delecijas, atsirandančias DNR replikacijos metu. Esant MMR sistemos defektui, mutacijos dažnai atsiranda mažose pasikartojančiose DNR sekose – mikrosatelituose (10). 95 % visų su LS susijusių vėžio atvejų rodo MSI. MSI analizė yra polimerazine grandinine reakcija (PGR) pagrįstas atrankinis tyrimas, kai lyginamos trumpų pasikartojančių sekų variacijos keliuose chromosomos lokusuose. Šis testas analizuoja penkis Nacionalinio vėžio instituto rekomenduojamus lokusus (11). Navikai, turintys daugiau nei vieną nestabilų žymenį ($\geq 40\%$ žymenų), klasifikuojami kaip turintys aukštą MSI laipsnį (MSI-H). Tie, kurie turi vieną nestabilų žymenį (20 – 40% žymenų), priskiriami prie žemo MSI laipsnio (MSI-L), o neaptikus jokio nestabilumo teigiama, kad mikrosatelitas yra stabilus (12). Jeigu MSI testo rezultatas yra teigiamas, reikia atlikti BRAFV600E ir MLH1 aktyvatoriaus hipermetilinimo tyrimus, siekiant atskirti sporadinį ir su LS susijusį vėžį, kadangi dauguma MSI-H navikų išsivysto ne dėl LS, o dėl įgytos MMR geno funkcijos inaktyvacijos (13).

4.2.2 Imunohistocheminis tyrimas

MLH1, MSH2, MSH6 ir PMS2 baltymų ekspresija gali būti įvertinta imunohistochemijos metodu (ang. *immunohistochemistry*, toliau – IHC). Skirtingai nuo MSI analizės, tai yra palyginti pigus, lengvai ir greitai atliekamas atrankinis tyrimas, kurio jautrumas yra 83%, specifiskumas – 89%. IHC rezultatai, atliekant naviko audinių tyrimus, gali rodyti vieno ar kelių MMR genų ekspresijos praradimą, tačiau kartais, dėl prasto audinių nusidažymo, rezultatai yra neaiškūs ir klaidingai interpretuojami (14). Kaip ir MSI analizės atveju, jeigu nėra tik MLH1 ekspresijos, rekomenduojama atlikti BRAFV600E ir MLH1 aktyvatoriaus hipermetilinimo tyrimus dėl sporadinio vėžio galimybės. Pažymėtina, jog MSI bei IHC tyrimai iš auglio medžiagos leidžia atrinkti pacientus, kuriems yra didelė LS rizika, tačiau sindromo diagnozės jie nepatvirtina (12).

4.2.3 Visuotinė naviko atranka

Keletas tyrimų parodė, kad visuotinė naviko atranka (ang. *universal tumor screening*) dėl LS yra jautrus ir ekonomiškai atrankinis tyrimas. Juo siekiama visiems naujai CRC ar endometriumo vėžiu diagnozuotiems pacientams atlikti MSI analizę arba IHC tyrimą ir, radus pokyčių, nukreipti genetiko konsultacijai dėl LS diagnozės patvirtinimo (15). Nors visuotinę naviko atranką rekomenduoja daug profesinių organizacijų, įskaitant *National Comprehensive Cancer Network*, *National Society of Genetic Counselors* (16) ir kitas, tik nedidelei daliai pacientų diagnozės metu atliekami MSI ar IHC tyrimai: Nacionalinėje vėžio duomenų bazėje atlikta daugiau nei 150 tūkst. asmenų analizė parodė, jog tik 28 % CRC sergančių pacientų buvo ištirti dėl MMR defekto ir tik 43 % pacientų LS buvo diagnozuotas jaunesniems nei 50 metų (17).

4.2.4 Molekuliniai genetiniai tyrimai

Nepriklausomai nuo naudojamo atrankos metodo, LS diagnozei patvirtinti reikia tiesioginių molekuliųjų įrodymų – viename iš MMR genų turi būti aptikta gemalo linijos patogeninė mutacija ar epimutacija. Šiuo metu plačiai naudojama tikslinė naujos kartos sekoskaita laipsniškai pakeitė Sanger sekoskaitą, anksčiau naudotą LS molekulinei diagnostikai (18). Patobulėjus technologijoms ir sumažėjus sekoskaitos išlaidoms dauguma pacientų, kuriems įtariamas paveldimas CRC, įvertinami naudojant universalų kelių genų rinkinį – vienu metu ieškoma mutacijų keliuose genuose. Dabartinėse *National Comprehensive Cancer Network* gairėse siūloma apsvarstyti galimybę atlikti šį tyrimą visiems naujai CRC diagnozuotiems pacientams (16).

4.3 Diferencinė diagnostika

4.3.1 Sporadinis CRC

Sporadiniai navikai su MMR defektu dažniausiai nustatomi vyresnio amžiaus žmonėms, daugiausiai moterims. Šiuose navikuose nustatomas MLH1 baltymo ekspresijos trūkumas dėl MLH1 aktyvatoriaus hipermetilavimo. Somatiniai BRAF patogeniniai variantai pasitaiko 15 % visų CRC ir retais atvejais gali būti nustatyti LS sergančiųjų navikiniame audinyje, taip pat BRAF patogeninių variantų paplitimas CRC su aukštu MSI laipsniu didėja su amžiumi (19). Nors BRAF tyrimas yra veiksmingas vyresnio amžiaus pacientų LS patikrai, jis ekonomiškai neefektyvus tiriant jaunesnius nei 50 metų asmenis, sergančius CRC su aukštu MSI laipsniu. Tuo tarpu genų ekspresiją naviko audinyje nutildantis somatinis MLH1 aktyvatoriaus hipermetilavimas pasitaiko nuo 10 iki 15 % CRC atvejų. Naviko MLH1 aktyvatoriaus hipermetilavimo tyrimas šiuo metu laikomas veiksmingesniu LS atrankos testu nei BRAF tyrimas (20).

4.3.2 Lynch'o tipo sindromas

Žr. skyrių „Lynch'o sindromo variantai” esantį toliau.

4.3.3. Kiti Lynch'o sindromo kolorektalinį vėžį imituojantys sutrikimai

Konstitucinio MMR trūkumas (CMMRD), šeiminio X tipo CRC (FCCTX), su polimerazės klaidų taisymu susijęs polipozės sindromas – visos šios patologijos gali imituoti kai kuriuos klinikinius LS požymius. Šioms ligoms, kaip ir LS, būdinga asmeninė ar šeimos vėžio istorija, kolorektalinės neoplazijos diagnozė jauname amžiuje. Klinikinėje praktikoje svarbu atskirti LS ir į jį panašius sutrikimus, nes pacientų ir jų šeimos narių stebėjimas skiriasi priklausomai nuo CRC rizikos, susijusios su kiekvienu sindromu (21).

4.4 Klinikinė išraiška ir paplitimas

4.4.1 Kolorektalinis vėžys

Rizika susirgti CRC, susijusiu su MLH1 ir MSH2 patogeniniais variantais, yra žymiai didesnė nei rizika, susijusi su MSH6 ar PMS2 patogeniniais variantais. Be to, asmenų, turinčių MSH6 ir PMS2 patogeninius variantus, vidutinis CRC pasireiškimo amžius yra 42–69 metai ir 61–66 metai atitinkamai, tuo tarpu CRC su MLH1 ir MSH2 patogeniniais variantais vidutiniškai pasireiškia 44 gyvenimo metais, todėl šių asmenų CRC patikra turėtų prasidėti anksčiau (22). Pažymėtina, jog CRC su MSI yra geresnės prognozės nei MSS navikai ir potencialiai atspindi aktyvų priešnavikinį imuninį atsaką, nes gydymas, palaikantis priešnavikinį imuninį atsaką, pvz. imuninės kontrolės taško blokados terapija, yra labai sėkmingas gydant MSI–H navikus (23). Taip pat svarbu paminėti, kad asmenims, sergantiems LS, padidėja CRC pasikartojimo rizika. Pacientams, turintiems MLH1 arba MSH2 patogeninį variantą, kuriems atlikta segmentinė kolektomija, metachroninio CRC rizika gali siekti net 43%. Turimi duomenys rodo, jog

metachroninio CRC rizika yra mažesnė pacientams su MSH6 patogeniniu variantu ir nereikšminga, jeigu nustatytas PMS2 patogeninis variantas (23).

4.4.2 Endometriumo vėžys

Remiantis prospektyvia Lynch'o sindromo duomenų baze, didžiausia rizika susirgti endometriumo vėžiu kyla turintiems MSH2 ir MSH6 patogeninius variantus (atitinkamai 46 % ir 41 % iki 70 metų), po to seka MLH1 (35%) ir PMS2 (12–26 %) (22). Vidutinis amžius diagnozuojant endometriumo vėžį yra nuo 47 iki 50 metų turint MLH1, MSH2 ar PMS2 patogeninį variantą, o turint MSH6 – nuo 53 iki 55 metų. Apskaičiuota, kad endometriumo vėžio rizika moterims, sergančioms LS ir kurioms pirmiausiai pasireiškė CRC, per dešimt metų nuo pradinės CRC diagnozės sudarė 26%. Taip pat kaip ir CRC atveju, endometriumo vėžys su MSI reiškia geresnę prognozę (24).

4.4.3 Kiaušidžių vėžys

Nustatyta, kad kiaušidžių vėžio rizika pacientėms, turinčioms gemalo linijos MLH1, MSH2 arba MSH6 patogeninį variantą, iki 70 metų amžiaus yra 11–17 %. Moterų, turinčių PMS2 patogeninį variantą, rizika susirgti kiaušidžių vėžiu yra 3 %. Vidutinis su LS susijusio kiaušidžių vėžio diagnozavimo amžius yra nuo 43 iki 46 metų ir vėžys dažniausiai yra endometrioidinio histologinio tipo (25).

4.4.4 Skrandžio ir plonosios žarnos vėžiai

Skrandžio ir plonosios žarnos vėžių rizika pacientams, turintiems MLH1 arba MSH2 patogeninį variantą, yra 8–16 %. Rizika palyginti maža asmenims su MSH6 ar PMS2 patogeniniu variantu (2–4%). Dauguma su LS susijusių skrandžio vėžių yra žarnyno tipo (angl. *intestinal-type*) adenokarcinomos, iki 20 % gali būti difuzinio tipo. Plonosios žarnos vėžys dažniausiai pasitaiko dvylikapirštėje ir tuščiojoje žarnose, dauguma atvejų tai yra adenokarcinomos (26).

4.4.5 Šlapimo takų vėžys

Šlapimo takų vėžys, susijęs su LS, apima šlapimtakį, inksto geldelę ir inkstą. LS sergantiems pacientams taip pat padidėja šlapimo pūslės vėžio rizika. Šlapimo takų vėžio rizikos įvertinimai labai skiriasi priklausomai nuo lyties ir susijusio geno. Be to, pacientams, kuriems anksčiau diagnozuotas su LS susijęs CRC, yra didesnė rizika susirgti šlapimo takų vėžiu (13%) (22).

4.5 Lynch'o sindromo variantai

4.5.1 Muir–Torre sindromas

Muir–Torre sindromas yra LS fenotipinis variantas. Šis sindromas sukelia odos riebalinių liaukų neoplazmą ir visceralinius pakitimus. Maždaug 35 % Muir–Torre sindromo atvejų yra paveldimi autosominiu recesyviniu būdu. Šis paveldėjimo būdas nesukelia mikrosatelitinių pažeidimų, tačiau veikia geną, koduojantį bazinio ekscizijos taisymo sistemą (27). Muir–Torre sindromas sukelia tokias odines neoplazmas kaip odos riebalinių liaukų adenomą, riebalinių liaukų epiteliomą, riebalinių liaukų karcinomą, cistinių riebalinių liaukų auglį. Muir–Torre sindromo diagnozės patvirtinimui pacientas turi būti sirgęs riebalinių liaukų neoplazma ir turėti bent vieną visceralinį piktybinį pakitimą, kurie nebūtų susiję su imunosupresija ar radioterapija (28). Klinikinė ligos išvaizda pasireiškia skirtingai dėl skirtingų mutacijų DNR klaidų taisymo genuose. Vienas pacientas gali išreikšti vieną riebalinės liaukos pažeidimą, o kitas – šimtus. Šios pažaidos yra lėtai augančios, neskausmingos geltonos papulės, kurios dažniausiai pasireiškia veido srityje (27). Muir–Torre sindromo patvirtinimui reikia ligos ir šeiminės anamnezės bei imunohistocheminių ir genetinių testų. Jeigu riebalinių liaukų neoplazmos imunohistocheminis testas nurodo DNR klaidų taisymo sistemos geno mutaciją, tada yra atliekami genetiniai tyrimai (29). Patvirtinus Muir–Torre sindromą rekomenduojama

pacientui kas metus atlikti piktybinių odos ir visceralinių pakitimų atrankos testus: viršutinio ir apatinio virškinamojo trakto endoskopiją, vidinių ir išorinių lytinių organų apžiūrą, krūtinės ląstos rentgenografiją, gimdos kaklelio ir šlapimo citologinius testus, bendruosius bei biocheminius kraujo tyrimus (28, 29). Gydoma šalinant riebalinių liaukų pakitimus, taikant radioterapiją, skiriant interferoną-alfa bei izotretinoiną, kurie mažina odos ir visceralinių piktybinių pakitimų vystymąsi (30).

4.5.2 Lynch'o tipo sindromas (LLS)

Iki 50 % CRC sergančių pacientų, kuriems įtariamas LS ir nustatytas MMR defektas MSI arba IHC tyrimu, neturi MMR geno gemalo linijos mutacijos, taip pat nerandama BRAF pakitimų ir MLH1 hipermetilimo. Šie atvejai apibrėžiami kaip Lynch'o tipo sindromas (LLS). Kai kuriuose šaltiniuose šis sindromas įvardijamas kaip Lynch'o sindromo tipas. Spėjama, kad tai yra sporadinių ir paveldimų atvejų derinys (31 – 33). LLS pacientų pirmos eilės giminaičiai, lyginant su LS pirmos eilės giminaičiais, turi mažesnę riziką sirgti gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu. Tai buvo nustatyta 2020 metų mokslinio tyrimo metu išvedus standartizuotą sergamumo santykį kolorektaliniam vėžiui: LLS pirmos eilės giminaičių 2.08, o LS pirmos eilės giminaičių 4.25 (34). Nepriklausomai ar LLS yra sporadinės ar paveldimos kilmės, pacientai turėtų būti diagnozuojami vienodai. Atliekami imunohistocheminiai naviko ląstelių tyrimai, genetiniai tyrimai pažaidos priežastčiai patvirtinti ar atmesti bei kitų organų taikinių profilaktiniai tyrimai abiejų grupių pacientams. Taip pat profilaktiniai patikrinimai turėtų būti atliekami pacientų pirmos eilės giminaičiams kas 3 metus (31).

4.6 Lynch'o sindromo gydymo ypatybės

4.6.1 Prevencija ir profilaktika

Šiuo metu LS prevencija nėra iki galo išvystyta. Nuo 2019 metų atliekami moksliniai tyrimai ir bandoma

sukurti vakciną, kurios veikimas susidarytų iš kadru poslinkio baltymų neoantigenų, kurie sukelia imuninį atsaką ir taip pasižymi LS navikų prevenciniu veiksmingumu (35). Taip pat atliekami tyrimai su aspirinu, kuris galimai turi chemopreventinį mechanizmą kolorektalinio vėžio vystymuisi (36). Nors nėra vieningų klinikinių LS diagnostikos kriterijų, LS reikėtų įtarti, jei jaunesniam nei 50 metų amžiaus pacientui diagnozuotas kolorektalinis navikas, yra bent vienas pirmos eilės giminaičis, kuriam iki 50 metų amžiaus diagnozuotas LS ar LS spektro navikas, taip pat jei pakitę MSI ar IHC tyrimų rezultatai. Pabrėžiama, jog šiai dienai rekomenduojama visus kolorektalinius auglius tirti dėl MSI (22). LS predisponuoja kolorektalinį, endometriumo, kiaušidžių, skrandžio, šlapimo takų bei kitus ekstrakoloninius navikus, todėl būtų tikslinga pacientams su diagnozuota mikrosatelitų pažaida atlikti atitinkamus profilaktinius tyrimus. Į tyrimų planą įeina: pilvo apčiuopa ir apžiūra, ezofagogastroduodenoskopija, kolonoskopija, transvaginalinis ir pilvo organų ultragarsas, šlapimo tyrimo analizė (37, 38). Rizikos grupės pacientams rekomenduojama kolonoskopija kas 1–3 metus, pradedant nuo 25 metų, esant MLH1 ar MSH2 patogeniniams variantams ar nuo 35 metų, esant MSH6 ar PMS2 patogeniniams variantams. Taip pat gydytojo genetiko konsultacija pirmos eilės giminaičiams, sulaukusiems 18 metų. Svarbu sveikas gyvenimo būdas, vengti žalingų įpročių (22).

4.6.2 Gydymas

LS predisponuoto kolorektalinio vėžio standartinis gydymas yra išplėstinė operacija – subtotalinė kolektomija su suformuota ileosigmoidine anastomoze arba totali kolektomija su ileorektaline anastomoze bei stebėjimas, atliekant kolonoskopijas kas 1–2 metus. Apie 20 % pacientų yra skiriama adjuvantinė chemoterapija (39). Rekomenduojama skirti fluorouracilą atskirai arba kartu su

leukovorinu, oksaliplatina ir irinotekanu (40). Reikia paminėti, kad šių chemoterapinių variantų veiksmingumas nėra iki galo kliniškai įrodytas. Taip pat rekomenduojamas ilgalaikis aspirino vartojimas mažomis dozėmis (nesant kontraindikacijų), tačiau, kaip jau minėta, aspirino chemopreventinis mechanizmas iki galo neišaiškintas (36, 39).

5. Išvados

Lynch'o sindromas yra vienas dažniausių paveldimų sindromų, sukiantis įvairių lokalizacijų karcinomas. Dažniausiai sutinkamas vėžys susijęs su LS – nepolipozinis kolorektalinis vėžys. Šio sindromo etiologija susijusi su paveldimais veiksniais – pacientai yra mutavusių DNR klaidų taisymo genų (MLH1, MSH2, MSH6 ar PMS2) nešiotojai. Mikrosatelitų nestabilumo analizės ir imunohistocheminis tyrimai leidžia įtarti LS sergančius asmenis, tačiau galutinė diagnozė patvirtinama atlikus molekulinis genetinius tyrimus ir radus patogeninį MMR geno variantą. Svarbu diferencijuoti LS tarp kitų panašių patologijų, nes stebėsenos ir gydymo strategijos gali skirtis. Pacientams su patvirtinta MMR geno mutacija rekomenduojama atlikti kolonoskopiją kas 1–3 metus, pradedant nuo 25 ar 35 metų amžiaus, priklausomai nuo nustatyto patogeninio varianto. Nors LS navikų patikros programų nuolat daugėja, ne visos jos naudojamos klinikinėje praktikoje. Reikia tobulinti LS sergančiųjų diagnostiką – nesant rimtų klinikinių įtarimų, dauguma atvejų lieka nediagnozuoti.

Literatūros šaltiniai

1. de Matos MB, Barbosa LE, Teixeira JP. Narrative review comparing the epidemiology, characteristics, and survival in sporadic colorectal carcinoma/Lynch syndrome. *Journal of Coloproctology* 2020; 40(01): 073–8.

2. Le S, Ansari U, Mumtaz A, Malik K, Patel P, Doyle A, et al. Lynch Syndrome and Muir-Torre Syndrome: an update and review on the genetics, epidemiology, and management of two related disorders. *Dermatol Online J* 2017; 23(11).

3. de Matos MB, Barbosa LE, Teixeira JP. Narrative review comparing the epidemiology, characteristics, and survival in sporadic colorectal carcinoma/Lynch syndrome. *Journal of Coloproctology* 2020; 40(01): 073–8.

4. Patrick M Lynch. History of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or “lynch syndrome”. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2017; 28(4):500-511.

5. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PER, Hanly AM et al. Lynch syndrome: an updated review. *Genes* 2014; 5(3): 497-507.

6. Yurgelun MB, Hampel H. Recent advances in Lynch syndrome: diagnosis, treatment, and cancer prevention. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018; (38): 101–9.

7. Mantovani G, De Angelis M, Asteria C, Di Lecce F, Mazza P et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: from diagnosis to surgical management of the main hereditary form of colorectal cancer: a review. *J Surg Res* 2020; 3(1): 020-030.

8. Leclerc J, Vermaut C, Buisine MP. Diagnosis of lynch syndrome and strategies to distinguish lynch-related tumors from sporadic MSI/dMMR tumors. *Cancers* 2021; 13(3): 467.

9. Trujillo-Rojas MA, Ayala-Madrigal MdL, Gutiérrez-Angulo M et al. Diagnosis of patients with Lynch syndrome lacking the Amsterdam II or Bethesda criteria. *Hered Cancer Clin* 2023: Pract 21, 21.

10. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, Middha S et al. Microsatellite instability Is associated with the presence of lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(4):286-295.

11. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016; 22: 1342–50.
12. Edwards P, Monahan KJ. Diagnosis and management of Lynch syndrome. *Frontline Gastroenterology* 2022; 13:80-87.
13. Adar T et al. A tailored approach to BRAF and MLH1 methylation testing in a universal screening program for Lynch syndrome. *Modern Pathology* 2017; 30(3): 440–7.
14. Pearlman R, Frankel WL, Swanson BJ, et al. Prospective statewide study of universal screening for hereditary colorectal cancer: the Ohio colorectal cancer prevention initiative. *JCO Precis Oncol* 2021; 5: 779–91.
15. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1558–1571.
16. Valle L, Gruber S, Capellá G, et al. Hereditary colorectal cancer. *Springer*; 2018: 233–55.
17. Shaikh T, Handorf EA, Meyer JE, Hall MJ, Esnaola NF. 2018. Mismatch repair deficiency testing in patients with colorectal cancer and non-adherence to testing guidelines in young adults. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173580.
18. Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL, Turner EH, Pritchard CC. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem* 2014; 60: 1192–99.
19. Bläker H, Haupt S, Morak M, Holinski-Feder E, Arnold A, Horst D, Sieber-Frank J, Seidler F, von Winterfeld M, Alwers E, et al. Age-dependent performance of BRAF mutation testing in Lynch syndrome diagnostics. *Int J Cancer* 2020; 147: 2801–10.
20. Newton K, Jorgensen NM, Wallace AJ, Buchanan DD, Lalloo F, McMahon RF, Hill J, Evans DG. Tumour MLH1 promoter region methylation testing is an effective prescreen for Lynch Syndrome (HNPCC). *J Med Genet* 2014; 51: 789–96.
21. Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9253–61.
22. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, Haraldsdottir S, Markowitz AJ, Slavin TP Jr, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 1032–41.
23. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409–13.
24. Ramchander NC, Ryan NAJ, Walker TDJ, Harries L, Bolton J, Bosse T, Evans DG, Crosbie EJ. Distinct immunological landscapes characterize inherited and sporadic mismatch repair deficient endometrial cancer. *Front Immunol* 2020; 10: 3023.
25. Crosbie EJ, Ryan NAJ, McVey RJ, Lalloo F, Bowers N, Green K, Woodward ER, Clancy T, Bolton J, Wallace AJ, et al. Assessment of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *J Med Genet* 2021; 58: 687–91.
26. Caspers IA, Eikenboom EL, Lopez-Yurda M et al. Gastric and duodenal cancer in individuals with lynch syndrome: a nationwide cohort study. *The Lancet* 2024; 69:102494.
27. Coquillard C, Boustany A, DeCoster RC, Vasconez HC. Muir-Torre syndrome presenting as a sebaceous carcinoma of the nasal ala. *Am Surg* 2019; 85(3): e115-e117.
28. Vidal CI, Sutton A, Armbract EA, Lee JB, Litzner BR, Hurley MY, Rating Panel, Alam M, Duncan LM, Elston DM, et al. Muir-Torre syndrome appropriate use criteria: effect of patient age on

- appropriate use scores. *J Cutan Pathol* 2019; 46(7): 484-489.
29. Shaker N, Abid A, Shah S, Sanguenza OM et al. Muir-Torre syndrome and recent updates on screening guidelines: The link between colorectal tumors and sebaceous adenomas in unusual locations. *Journal of Surgical Oncology* 2023; 128(8):1380-1384.
30. Gay JT, Troxell T, Gross GP. Muir-Torre Syndrome. In: *StatPearls* [Internet] 2023. PMID: 30020643.
31. Picó MD, Castillejo A, Murcia O, Giner-Calabuig M, Alustiza M, Sánchez A, Moreira L, Pellise M, Castells A, Carrillo-Palau M, et al. Clinical and pathological characterization of Lynch-Like Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 18: 368–374.
32. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJ, Kwint MP, Hoogerbrugge N, Nagtegaal ID, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146(3): 643–646.
33. Nugroho PP, Ghazali SAS, Buchanan DD et al. Risk of cancer in individuals with Lynch-like syndrome and their families: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 25–46.
34. Picó MD, Sánchez-Heras AB, Castillejo A, Giner-Calabuig M, Alustiza M, Sánchez A, Moreira L, Pellise M, Castells A, Llorca G, et al. Risk of cancer in family members of patients with Lynch-Like syndrome. *Cancers* 2020; 12(8): 2225.
35. Sei S, Ahadova A, Keskin DB, Bohaumilitzky L, Gebert J, von Knebel Doeberitz M, Lipkin SM, Kloor M. Lynch syndrome cancer vaccines: a roadmap for the development of precision immunoprevention strategies. *Front Oncol* 2023; 13: 1147590.
36. Serrano D, Patrignani P, Stigliano V, Turchetti D, Sciallero S, Roviello F, D'Arpino A, Grattagliano I, Testa S, Oliani C, et al. Aspirin colorectal cancer prevention in Lynch syndrome: recommendations in the era of precision medicine. *Genes (Basel)* 2022; 13(3): 460.
37. AK Tiwari, HK Roy, HT Lynch. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives, *QJM: An International Journal of Medicine* 2016; 109(3): 151–158.
38. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30: 1558–1571.
39. Duraturo F, Liccardo R, De Rosa M, Izzo P. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett.* 2019; 17(3):3048-3054.
40. Tomasello G, Ghidini M, Galassi B *et al.* Survival benefit with adjuvant chemotherapy in stage III microsatellite-high/deficient mismatch repair colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12, 1055.