



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ-  
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –  
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΙΑΤΣΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Ιούλιος 2022

*"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς  
και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω*

*χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας*

Υπογραφή: "

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής**            **ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΔΑΠΟΝΤΕ**  
**(Επιβλέπων)ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής**            **ΜΑΡΙΑ ΣΑΜΑΡΑ**  
**ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ**  
**ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής**            **ΜΑΡΙΑ ΣΑΤΡΑ**  
**Ε.ΔΙ.Π ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Όνοματεπώνυμο Φοιτητή

**ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ (προαιρετικά)**

**«Σύνδρομο Lynch: Ανασκόπηση διαθέσιμων εξετάσεων – Κλινική εφαρμογής τουφ»**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ*

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Επιβλέπων:** **Ονοματεπώνυμο**  
Βαθμίδα, Γνωστικό Αντικείμενο, Τμήμα, Ίδρυμα
- Σύμβουλος :** **Ονοματεπώνυμο**  
Βαθμίδα, Γνωστικό Αντικείμενο, Τμήμα, Ίδρυμα
- Μέλος :** **Ονοματεπώνυμο**  
Βαθμίδα, Γνωστικό Αντικείμενο, Τμήμα, Ίδρυμα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο Lynch αντιμετωπίζεται καλύτερα από μια διεπαγγελματική ομάδα που περιλαμβάνει διάφορες ειδικότητες. Εκτός από τον ασθενή, είναι σημαντικό να παρακολουθείται και ο φορέας των γονιδίων. Οι φορείς του συνδρόμου Lynch διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνους του παχέος εντέρου και του υπολοίπου γαστρεντερικού συστήματος αλλά και άλλων οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του ενδομητρίου, του στομάχου, των ωοθηκών, του παγκρέατος, του ουρητήρα και της νεφρικής πυέλου, της χοληφόρου οδού, του εγκεφάλου (συνήθως γλοιοβλάστωμα όπως εμφανίζεται στο σύνδρομο Turcot), καρκίνους λεπτού εντέρου και αδένωμα σμηγματογόνων αδένων και κερατοακάνθωμα (όπως φαίνεται στο σύνδρομο Muir-Torres). Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει αποδειχθεί ευεργετικός στην έγκαιρη ανίχνευση με συνέπεια την μείωση της θνησιμότητας, ενώ η αξία του προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου παραμένει ασαφής. Η συνεχιζόμενη έρευνα μπορεί να οριοθετήσει καλύτερα τον κίνδυνο και τις

κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο, την επιτήρηση και τη θεραπεία των φορέων των γονιδίων του σ

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η παθάθεση πληροφοριών σχετικά με το σύνδρομο Lynch ως προς την ανασκόπηση διαθέσιμων εξετάσεων και την κλινική εφαρμογής τους.

**Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων pubmed και google scholar για την εύρεση των κατάλληλων άρθρων σχετικών με το θέμα από το 2011 έως και το 2022. επιλέχθηκαν άρθρα που αντιπροσώπευαν ερευνητικές μελέτες αλλά και ανασκοπήσεις σχετικά με το θέμα της εργασίας. Τα φίλτρα της αναζήτησης αφορούσαν μόνο την χρονολογία δημοσίευσης.

**Συμπεράσματα:** Το σύνδρομο Lynch είναι η πιο κοινή μορφή κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου, γνωστός και ως σύνδρομο κληρονομικού μη πολυποδιακού ορθοκολικού καρκίνου. Ο μηχανισμός που κρύβεται πίσω από αυτήν την ασθένεια περιλαμβάνει κληρονομικές μεταλλάξεις σε γονίδια επιδιόρθωσης ασυμφωνίας DNA, που οδηγούν σε ανεπαρκή έκφραση και λειτουργία των πρωτεϊνών τους. Μεταλλάξεις σε γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας έχουν ανακαλυφθεί και εμπλέκονται σε αυτήν την ασθένεια και τα κλινικά χαρακτηριστικά έχουν εντοπιστεί και προσαρμοστεί για τον εντοπισμό φορέων που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Καθώς το σύνδρομο Lynch κληρονομείται με αυτοσωμικό κυρίαρχο τρόπο, ο έλεγχος και η ταυτοποίηση ασθενών με σύνδρομο Lynch και καρκίνους που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch είναι επιτακτική για τη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας που σχετίζονται με αυτήν την ασθένεια.

**Λέξεις κλειδιά:** σύνδρομο Lynch, καρκίνος, μοριακά τέστ, DNA, καρκίνος παχέος εντέρου.

**SUMMARY**

Introduction: Lynch syndrome is best managed by a multidisciplinary team. In addition to the patient, it is important to monitor the gene carrier as well. Lynch syndrome carriers are at increased risk of developing cancers of the colon and the rest of the gastrointestinal tract as well as other organs, including the endometrium, stomach, ovaries, pancreas, ureter and renal pelvis, biliary tract, brain (usually glioblastoma as seen in Turcot syndrome), small bowel cancers and sebaceous gland adenoma and keratoacanthoma (as seen in Muir-Torre syndrome). Screening for colon cancer has been shown to be beneficial in early detection resulting in reduced mortality, while the value of screening for colon cancer remains unclear. Ongoing research may better delineate the risk and guidelines for screening, surveillance, and treatment of Lynch syndrome gene carriers.

Purpose: The purpose of this thesis is to provide information about Lynch syndrome in terms of reviewing available tests and their clinical application.

Material and Method: A systematic review was performed in the pubmed and google scholar databases to find relevant articles related to the topic from 2011 to 2022. Articles representing research studies and reviews related to the topic of the paper were selected. The search filters only related to publication date.

Conclusions: Lynch syndrome is the most common form of hereditary colon cancer, also known as hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. The mechanism behind this disease involves inherited mutations in DNA mismatch repair genes, leading to deficient expression and function of their proteins. Mutations in mismatch repair genes have been discovered and implicated in this disease, and clinical features have been identified and adapted to identify carriers at risk of developing cancer. As Lynch syndrome is inherited in an autosomal dominant manner, screening and identification of patients with Lynch syndrome and Lynch syndrome-related cancers is imperative to reduce the mortality and morbidity associated with this disease.

Key words: Lynch syndrome, cancer, molecular tests, DNA, colon cancer.

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ ..... 13**

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ LYNCH..... 15**



|   |           |
|---|-----------|
| 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ .....   | 15        |
| 1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....                                  | 18        |
| 1.3 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ.....               | 18        |
| 1.4 ΣΥΝΔΡΟΜΟ LYNCH ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΤΟ           | 23        |
| 1.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ.....                                 | 24        |
| 1.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ .....                            | 25        |
| 1.7 Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ.....                                  | 25        |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥΣ</b> | <b>29</b> |
| 2.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥΣ....        | 29        |
| 2.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....                   | 36        |
| 2.3 Η ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ .....                      | 36        |
| 2.4 Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ .....                            | 37        |
| <b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>  | <b>39</b> |
| <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>  | <b>41</b> |

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Το σύνδρομο Lynch είναι ένα από τα πιο κοινά σύνδρομα ευαισθησίας στον καρκίνο.

Τα άτομα με σύνδρομο Lynch έχουν 50%–70% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου στη ζωή. Παρά τις ατέλειες του τρέχοντος γενετικού ελέγχου, η κλινική κρίση θα πρέπει να υπαγορεύει τα σχέδια διαχείρισης και οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο θα πρέπει να εγγράφονται σε τακτικά προγράμματα επιτήρησης για εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι ασθενείς που έχουν επιβεβαιωμένη γονιδιακή μετάλλαξη MMR θα πρέπει να υποβάλλονται σε κολonosκόπηση κάθε 1-2 χρόνια ξεκινώντας από την ηλικία των 20-25 ετών ή 10 χρόνια πριν από την πιο πρόωμη ηλικία έναρξης στην οικογένεια. Υπάρχει μια σταθερή αύξηση στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου όγκων για το σύνδρομο Lynch από το 2000 και τα διάφορα ογκολογικά ιδρύματα υιοθετούν γρήγορα μια καθολική προσέγγιση προσυμπτωματικού ελέγχου. Είναι καιρός να τυποποιηθούν οι θεσμικές κλινικές υψηλού κινδύνου/κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου (Ahadova et al., 2018).

Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές θα πρέπει να καθορίζουν τις απαιτήσεις και τα πρότυπα ποιότητας για την ίδρυση αυτών των κλινικών.

Η εργασία αυτή αποτελείται από δυο κεφάλαια.

Το πρώτο κεφάλαιο αναλύει στοιχεία σχετικά με το σύνδρομο Lynch ενώ το δεύτερο κεφάλαιο αφορά τις διαγνωστικές εξετάσεις που αφορούν το σύνδρομο και την αντιμετώπισή του.

Στην συνέχεια παρατίθενται τα συμπεράσματα και οι βιβλιογραφικές αναφορές που χρησιμοποιήθηκαν.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ LYNCH

## 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Περίπου το 2%-5% όλων των καρκίνων του παχέος εντέρου (CRC) προέρχεται από ένα καθορισμένο κληρονομικό καρκινικό σύνδρομο. Το σύνδρομο Lynch (παλαιότερα γνωστό ως κληρονομικός μη-πολυποδιακός ορθοκολικός καρκίνος, HNPCC) και η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP) είναι αυτοσωματικές επικρατούσες γενετικές διαταραχές που αποτελούν την πλειονότητα αυτών. Άλλα λιγότερο κοινά οικογενή σύνδρομα CRC περιλαμβάνουν τα αιματοματώδη σύνδρομα, τα σύνδρομα υπερπλαστικής πολυποδίασης, το σύνδρομο αυτοσωματικής υπολειπόμενης πολυποδίασης που σχετίζεται με την οικογενή νεανική πολυποδίαση. Αν και η παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης κληρονομήσιμου CRC είναι σχετικά χαμηλή σε σύγκριση με τη σποραδική αντίστοιχή τους, η έγκαιρη αναγνώριση τέτοιων ατόμων υψηλού κινδύνου και των οικογενειών τους είναι σημαντική προκειμένου να ξεκινήσουν έγκαιρα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και επιτήρησης (Aissaoui et al., 2017).

Το σύνδρομο Lynch προκαλείται από μεταλλάξεις βλαστικής σειράς στα γονίδια επιδιόρθωσης ασυμφωνίας DNA (MMR) MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2. Επίσης, οι γονιδιωματικές αναδιατάξεις εντός του γονιδίου του μορίου προσκόλλησης των

επιθηλιακών κυττάρων EPCAM μπορούν να οδηγήσουν σε σίγαση του στενά συνδεδεμένου γονιδίου MSH2.

Η ιστορία του συνδρόμου Lynch χρονολογείται από το 1895 όταν ο Aldred Scott Warthin εργάστηκε ως Πρόεδρος του Τμήματος Παθολογίας στο Πανεπιστήμιο του Michigan, στην Σχολή Ιατρικής στο Ann Arbor. Παρατήρησε με οξυδέρκεια τη γερμανίδα μοδίστρα του να πέφτει σε κατάθλιψη από τη σκέψη ότι και αυτή θα υπέκυπτε τελικά σε καρκίνο του στομάχου, του παχέος εντέρου ή της μήτρας παρόμοιο με τα άλλα μέλη της οικογένειάς της. Πράγματι, πέθανε από καρκίνο του ενδομητρίου σε νεαρή ηλικία. Ο Warthin μελέτησε λεπτομερώς την οικογένειά της και δημοσίευσε αυτή τη μεγάλη γενεαλογία 10 προσβεβλημένων μελών της οικογένειας το 1913, περιγράφοντας πολλές γενιές που επηρεάστηκαν από καρκίνους του παχέος εντέρου, του στομάχου και της μήτρας. Πραγματοποίησε έλεγχο 3600 περιπτώσεων καρκίνου που διαγνώστηκαν στο εργαστήριό του μεταξύ 1895 και 1912 και παρατήρησε ότι περίπου το 15% αυτών είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκινώματος. Ο Warthin κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχε «κάποια επίδραση της κληρονομικότητας στον καρκίνο». Μια ενημερωμένη αναφορά για την Οικογένεια G δημοσιεύθηκε το 1925. Υπήρχε υψηλότερη οικογενειακή υπεροχή για καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα και της μήτρας. Τέτοιοι καρκίνοι επηρέασαν μέλη της οικογένειας σε διάμεση ηλικία 37,9 ετών και είχαν την τάση να αναπτύσσεται CRC στο εγγύς κόλον. Ο Warthin πέθανε το 1931 (Balmana et al., 2013).

Το 1966, ο Henry Lynch περιέγραψε δύο οικογένειες από τη Nebraska (N) και το Michigan (M) που είχαν παρόμοια μοτίβα καρκίνου που αφορούσαν πολλές γενιές που έμοιαζαν με την αρχική Family G. Μελέτησε τα δεδομένα από περισσότερα από 650 μέλη της Οικογένειας G και αργότερα δημοσίευσε το Χειρόγραφο «Cancer Family 'G' Revisited» το 1971 που εδραίωσε τα στοιχεία που χαρακτήριζαν αυτή τη συνδρομική νόσο ως με αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο κληρονομικότητας και πρώιμη ηλικία έναρξης (μέση ηλικία έναρξης <45 έτη) και εμπλέκονται αδενοκαρκινώματα του κόλον, ενδομήτριο και το στομάχο. Αρκετές άλλες παρόμοιες αναφορές που περιγράφουν το HNPCC δημοσιεύτηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1980 και αναπτύχθηκαν διάφορα σχήματα κλινικής ταξινόμησης για ερευνητικούς σκοπούς (Biller et al., 2019).

Το 1989, ιδρύθηκε η Διεθνής Συνεργατική Ομάδα για το HNPCC (ICG-HNPCC) η

οποία ανέπτυξε ένα σύνολο κριτηρίων γνωστών ως «κριτήρια του Άμστερνταμ-I» για τη διάγνωση του H

## **1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Το σύνδρομο Lynch ευθύνεται για το 2% έως 4% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου και περίπου το 2,5% των περιπτώσεων καρκίνου του ενδομητρίου. Στην πραγματικότητα, ένας στους 35 καρκίνους του παχέος εντέρου και ένας στους 50 καρκίνους του ενδομητρίου αποδίδεται στο σύνδρομο Lynch. Η μέση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου στους προσβεβλημένους ασθενείς είναι τα 44 έως 61 έτη, ενώ για τον καρκίνο του ενδομητρίου η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 48 έως 62 έτη (Biller et al., 2019).

## **1.3 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Κανονικά, κάθε κύτταρο έχει 2 αντίγραφα από κάθε γονίδιο: 1 κληρονομημένο από τη μητέρα και 1 από τον πατέρα. Το σύνδρομο Lynch ακολουθεί ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο μοτίβο κληρονομικότητας, στο οποίο μια μετάλλαξη πρέπει να συμβεί μόνο σε 1 αντίγραφο του γονιδίου για το άτομο να έχει αυξημένο κίνδυνο να προσβληθεί από αυτήν την ασθένεια. Αυτό σημαίνει ότι ένας γονέας με γονιδιακή μετάλλαξη μπορεί να περάσει μαζί ένα αντίγραφο του φυσιολογικού του γονιδίου ή ένα αντίγραφο του γονιδίου με τη μετάλλαξη. Επομένως, ένα παιδί που έχει έναν γονέα με μια μετάλλαξη έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει αυτή τη μετάλλαξη. Ένας αδερφός ή ένας γονέας ενός ατόμου που έχει μια μετάλλαξη έχει επίσης 50% πιθανότητα να έχει την ίδια μετάλλαξη. Ωστόσο, εάν οι γονείς τεστ αρνηθούν για τη μετάλλαξη (που σημαίνει ότι τα αποτελέσματα των δοκιμών κάθε ατόμου δεν βρήκαν μετάλλαξη), ο κίνδυνος για τα αδέρφια μειώνεται σημαντικά, αλλά ο κίνδυνος τους μπορεί να εξακολουθεί να είναι υψηλότερος από τον μέσο κίνδυνο (Burt, 2011).

Υπάρχουν επιλογές για άτομα που ενδιαφέρονται να αποκτήσουν παιδί όταν ένας

υποψήφιος γονέας φέρει μια γονιδιακή μετάλλαξη που αυξάνει τον κίνδυνο για αυτό το κληρονομικό καρκίνωμα. Η πλειοψηφία του CRC αναπτύσσεται σποραδικά από σωματικές αλλοιώσεις στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου. Ωστόσο, σε έως και 30% των περιπτώσεων, ο CRC αναπτύσσεται σε ασθενείς που έχουν ισχυρό οικογενειακό ιστορικό. Οι ασθενείς με προσβεβλημένους συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν 2-10 φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο και απουσία συνδρόμου Lynch ή πολυποδίασης πιθανώς να φιλοξενούν ατελώς διεισδυτικές παραλλαγές σε μια σειρά γονιδίων. Οι ασθενείς με σύνδρομο Lynch έχουν κληρονομήσει τουλάχιστον ένα ελαττωματικό αλληλόμορφο γονίδιο MMR. Η κανονική λειτουργία των πρωτεϊνών MMR είναι η διόρθωση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας για πιθανά σφάλματα βάσης που συμβαίνουν κατά τη σύνθεση του DNA. Οι μικροδορυφόροι είναι σύντομες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες που κατανέμονται σε όλο το ανθρώπινο γονιδίωμα. Το ελαττωματικό MMR προκαλεί διακυμάνσεις στους μικροδορυφόρους, που εκδηλώνονται ως κέρδος ή απώλεια σε επαναλαμβανόμενο μήκος. Αυτό περιγράφεται ως μικροδορυφορική αστάθεια (MSI). Οι καρκίνοι που έχουν περισσότερες από 40% παραλλαγές μικροδορυφόρου (δηλαδή θετικοί για δύο ή περισσότερους από τους πέντε τυπικούς μικροδορυφορικούς δείκτες που ελέγχονται τακτικά) περιγράφονται ως MSI υψηλής συχνότητας (MSI-H). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτός ο φαινότυπος παρατηρείται επίσης στο 15% των σποραδικών CRC λόγω σωματικής μεθυλίωσης της περιοχής προαγωγέα MLH1. Περαιτέρω προσδιορισμός γονότυπου για τη σωματική μετάλλαξη BRAF V600E μπορεί να πραγματοποιηθεί για να επιβεβαιωθούν οι σωματικές εμφανίσεις MSI. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF με μεθυλίωση του MLH1 είναι χαρακτηριστικές του σποραδικού CRC και δεν παρατηρούνται σχεδόν ποτέ στο σύνδρομο Lynch. Οι όγκοι που δεν έχουν MSI είναι μικροδορυφορικοί σταθεροί (MSS) και αυτοί που έχουν μικρότερες από 40% παραλλαγές μικροδορυφόρου (δηλαδή, ένας στους πέντε τυπικούς δείκτες που δείχνουν μικροδορυφορική αστάθεια) είναι MSI χαμηλής συχνότητας (MSI-L), αν και η σημασία αυτού Η ομάδα είναι αβέβαιη και αυτοί οι όγκοι δεν θεωρούνται μικροδορυφορικά ασταθείς (Dillon et al., 2017).

Η πλειοψηφία των ατόμων με σύνδρομο Lynch διαθέτει τουλάχιστον μία παθογόνο βλαστική μετάλλαξη των γονιδίων MMR MLH1, MSH2, MSH6 ή PMS2. Τα γονίδια MLH1 και MSH2 είναι μακράν τα πιο συχνά μεταλλαγμένα σε ασθενείς με σύνδρομο

Lynch και αντιπροσωπεύουν το ~70% των μεταλλάξεων που εντοπίστηκαν (32% στο MLH1 και 38% στο MSH2). Πρόσφατα, οι συνταγματικές διαγραφές στο άκρο 3' του DNA του EPCAM έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν σύνδρομο Lynch μέσω επιγενετικής σίγασης της MSH2 σε ιστούς που εκφράζουν EPCAM, με αποτέλεσμα ανεπάρκεια MSH2 ειδικά για ιστούς. Σε μια μελέτη κοόρτης μελετήθηκαν 194 ασθενείς που έφεραν τη διαγραφή EPCAM με 473 ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη σε MLH1, MSH2, MSH6 ή συνδυασμένη διαγραφή EPCAM-MSH2. Οι φορείς διαγραφής EPCAM είχαν 75% συνολικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου πριν από την ηλικία των 70 ετών, ο οποίος δεν διέφερε σημαντικά από αυτόν των φορέων συνδυασμένης διαγραφής EPCAM-MSH2 ή μεταλλάξεων στο MSH2, αλλά ήταν υψηλότερος από ό,τι σημειώθηκε για τους φορείς του MSH6. μετάλλαξη. Μόνο εκείνα με διαγραφές που εκτείνονται κοντά στον υποκινητή MSH2 είχαν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου. Επομένως, αυτά τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την επίδραση της ανεπάρκειας μωσαϊκού MSH2, που οδηγεί σε ποικίλους κινδύνους καρκίνου και θα μπορούσαν να αποτελέσουν τη βάση ενός βελτιστοποιημένου πρωτοκόλλου για την αναγνώριση και στοχευμένη πρόληψη του καρκίνου σε φορείς διαγραφής EPCAM. Μέχρι στιγμής, μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος έχουν εντοπίσει περίπου 20 παραλλαγές γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη σποραδικού CRC [34]. Οι Wijnen et al. έχουν εντοπίσει τον μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό rs16892766 (8q23.3) και rs3802842 (11q23.1) να σχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο CRC σε οικογένειες με σύνδρομο Lynch. Για το rs16892766, η κατοχή του αλληλόμορφου C συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο CRC με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, με την ομοζυγωτία για CC να σχετίζεται με 2,16 φορές αυξημένο κίνδυνο. Για το rs3802842, ο αυξημένος κίνδυνος CRC που σχετίζεται με το C-αλληλόμορφο βρέθηκε μόνο μεταξύ των θηλυκών φορέων, ενώ ο κίνδυνος CRC ήταν σημαντικά υψηλότερος μεταξύ των ομόζυγων σε σύγκριση με τους ετερόζυγους φορείς του C-αλληλόμορφου. Σε ένα προσθετικό μοντέλο και των δύο παραλλαγών, ο κίνδυνος συσχετίστηκε σημαντικά με τον αριθμό των αλληλόμορφων κινδύνου. Οι επιδράσεις ήταν ισχυρότερες στις γυναίκες φορείς παρά στους άνδρες φορείς. Τέτοιοι τροποποιητές μπορεί να βοηθήσουν στον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου που χρειάζονται πιο εντατική παρακολούθηση (Duraturo et al., 2019). Είναι ενδιαφέρον ότι από όλες τις οικογένειες που πληρούν τα κριτήρια του

Άμστερνταμ-1, περίπου το 80% των οικογενειών φέρει μια κληρονομική ανωμαλία σε ένα γονίδιο MMR. Το Human Variome Project δημιούργησε πρόσφατα ένα πιλοτικό έργο σε συνδυασμό με τη Διεθνή Εταιρεία για Γαστρεντερικούς Κληρονομικούς Όγκους (InSiGHT) προκειμένου να διερευνήσει όλες τις κληρονομικές παραλλαγές που επηρεάζουν τα γονίδια ευαισθησίας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Γονοτυπικά-φαινοτυπικά δεδομένα αποθηκεύονται στις βάσεις δεδομένων παραλλαγής γονιδίων του καρκίνου του παχέος εντέρου InSiGHT. Αυτό το μητρώο παρέχει μια βαθύτερη κατανόηση τόσο των σπάνιων όσο και των κοινών μορφών κληρονομικών συνδρόμων CRC. Πρόσφατα, το InSiGHT σχημάτισε μια διεθνή ομάδα ερευνητών και κλινικών για την εξέταση παραλλαγών γονιδίων MMR που υποβλήθηκαν στη βάση δεδομένων σε μια προσπάθεια να αναπτύξει, να δοκιμάσει και να εφαρμόσει ένα σχέδιο πέντε επιπέδων για την ταξινόμηση 2360 μοναδικών συνταγματικών παραλλαγών γονιδίου MMR. Από τις 12.006 εγγραφές παραλλαγών στη βάση δεδομένων InSiGHT, το τελικό αποτέλεσμα της τυποποιημένης πέντε επιπέδων ταξινόμησης InSiGHT των συνταγματικών παραλλαγών γονιδίου MMR περιελάμβανε 2641 παραλλαγές ως Κλάση 5 (παθογόνα), 239 ως Κατηγορία 4 (πιθανώς παθογόνα), Τάξη 693 (πιθανώς παθογόνο) άγνωστη), 53 ως Κλάση 2 (πιθανώς χωρίς παθογένεια) και 2091 παραλλαγές ως Κλάση 1 (καμία γνωστή παθογένεια). Αυτή είναι η πρώτη μεγάλης κλίμακας ολοκληρωμένη προσπάθεια ταξινόμησης που αναλαμβάνεται για την επιμέλεια μιας ειδικής βάσης δεδομένων γεωγραφικής θέσης (LSDB) και την παροχή συνοπτικών πληροφοριών για τον προσδιορισμό της παθογένειας της παραλλαγής. Η πρωτοβουλία InSiGHT παρείχε ένα βασικό μοντέλο πολυεπιστημονικής συνεργασίας με επίκεντρο το LSDB για διαφανή ερμηνεία παραλλαγών DNA. Τα κριτήρια που αναπτύχθηκαν παρέχουν τη βάση για την τυποποίηση της κλινικής ταξινόμησης των παραλλαγών που θα βοηθήσουν στην ενημέρωση του ασθενούς και της οικογένειας μέσω της γενετικής συμβουλευτικής (Hampel et al., 2018).

## **1.4 ΣΥΝΔΡΟΜΟ LYNCH ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΤΟ**

Οι καρκίνοι που σχετίζονται με την παρουσία του συνδρόμου Lynch είναι οι



παρακάτω (Kanga – Parabia et al., 2018):

- Καρκίνος παχέος εντέρου 20% έως 80%
- Καρκίνος στομάχου 1% έως 13%
- Καρκίνος του ουροποιητικού συστήματος (νεφρικής λεκάνης, ουρητήρα, ουροδόχου κύστης) 1% έως 18%
- Καρκίνος λεπτού εντέρου (έντερα) 1% έως 6%
- Καρκίνος παγκρέατος 1% έως 6%
- Καρκίνος του ήπατος και των χοληφόρων οδών (ήπατος/χοληδόχου πόρου) 1% έως 4%
- Όγκος εγκεφάλου ή κεντρικού νευρικού συστήματος 1% έως 3%
- Κίνδυνοι καρκίνου για γυναίκες με σύνδρομο Lynch
- Καρκίνος ενδομητρίου 15% έως 60%
- Καρκίνος ωοθηκών 1% έως 38%

Υπάρχει ένας ταχέως αυξανόμενος αριθμός δεδομένων σχετικά με το πώς διαφορετικά άτομα με σύνδρομο Lynch έχουν διαφορετικούς κινδύνους για διάφορους καρκίνους ανάλογα με το γονίδιο στο οποίο ένα άτομο φέρει μια μετάλλαξη. Για παράδειγμα, μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με σύνδρομο Lynch με μεταλλάξεις MSH2 έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του ουροποιητικού συστήματος σε σύγκριση με άτομα με άλλες μορφές συνδρόμου Lynch. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα άτομα με σύνδρομο Lynch με μεταλλάξεις PMS2 βλαστικής σειράς μπορεί να έχουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου από τις εκτιμήσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω (Ketabi et al., 2011).

## 1.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Τα άτομα με σύνδρομο Lynch τείνουν να έχουν λιγότερους από δέκα αδενωμάτωδεις πολύποδες αθροιστικά στη ζωή τους. Τα αδενώματα παρατηρούνται συνήθως σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 40 ετών και συχνά έχουν μοτίβο ανάπτυξης λαχνών

με μέτρια έως υψηλού βαθμού δυσπλασία. Τα αδενώματα σε άτομα με σύνδρομο Lynch τείνουν να μεταδίδονται. Το σύνδρομο Lynch είναι μια γενετική πάθηση. Αυτό σημαίνει ότι ο κίνδυνος καρκίνου μπορεί να μεταδοθεί από γενιά σε γενιά σε μια οικογένεια. Αυτοί οι τύποι αλλοιώσεων, ή μεταλλάξεων, σε ένα γονίδιο ονομάζονται «κληρονομικές, ή βλαστικής σειράς, μεταλλάξεις». Μεταβολές σε πολλά γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση ασυμφωνίας DNA που έχουν συνδεθεί με το σύνδρομο Lynch. Περιλαμβάνουν τα γονίδια των MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 και EPCAM. Μια μετάλλαξη σε οποιοδήποτε από αυτά τα γονίδια δίνει σε ένα άτομο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, καρκίνου του ενδομητρίου, καρκίνου των ωοθηκών και άλλων σχετικών καρκίνων (Ladabaum et al., 2011).

Δεν θα έχουν όλες οι οικογένειες που φαίνεται να έχουν σύνδρομο Lynch αναγνωρίσιμες αλλοιώσεις στα MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ή EPCAM. Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη για τον εντοπισμό άλλων γονιδίων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch. Μερικοί άνθρωποι θα αναπτύξουν αλλαγές σε αυτά τα γονίδια που δεν κληρονομούνται αλλά συμβαίνουν λόγω της διαδικασίας γήρανσης του σώματος και άλλων αιτιών που δεν είναι καλά κατανοητές. Αυτοί οι τύποι μεταλλάξεων ονομάζονται «επίκτητες μεταλλάξεις». Εάν διαπιστωθεί ότι ένας όγκος έχει αλλοιώσεις σε αυτά τα γονίδια, το κληρονομικό DNA του ατόμου (συνήθως μια εξέταση αίματος ή σάλιου) θα ελεγχθεί επίσης για αυτό το μη φυσιολογικό γονίδιο. Εάν το αίμα και ο όγκος έχουν και τα δύο το αλλαγμένο γονίδιο, η πάθηση είναι κληρονομική παρά επίκτητη, που σημαίνει ότι θα μπορούσαν να επηρεαστούν και άλλα μέλη της οικογένειας (Latham et al., 2018).

## **1.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Τα άτομα που έχουν σύνδρομο Lynch μπορεί να αναπτύξουν και καλοήθεις μάζες στο παχύ έντερο. Αυτές οι καλοήθεις μάζες ονομάζονται επίσης πολύποδες. Τα άτομα με σύνδρομο Lynch μπορεί να αναπτύξουν πολύποδες του παχέος εντέρου σε μικρότερη ηλικία από τα άτομα χωρίς αυτήν την πάθηση. Ωστόσο, το σύνδρομο Lynch δεν επηρεάζει τον αριθμό των πολυπόδων του παχέος εντέρου που αναπτύσσονται. Το σύνδρομο Lynch μπορεί επίσης να οδηγήσει σε άλλα συμπτώματα και επιπλοκές,

όπως (Liccardo et al., 2017):

- πόνος στην περιοχή του επιγαστρίου
- δυσκοιλιότητα

κούραση

- αιμορραγία στο εσωτερικό του εντέρου
  - ακούσια απώλεια βάρους
  - μειωμένη ικανότητα απορρόφησης θρεπτικών συστατικών από τα τρόφιμα
- γλοιοβλάστωμα, ένας επιθετικός τύπος όγκου εγκεφάλου

## 1.7 Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Για τη διάγνωση του συνδρόμου Lynch χρησιμοποιούνται προληπτικές εξετάσεις και γενετικές εξετάσεις. Μια βιοψία του όγκου χρησιμοποιείται για δύο εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου. Μια δοκιμή αναζητά αλλαγές που δείχνουν ότι το γονίδιο που επηρεάζει τις επισκευές του DNA δεν λειτουργεί. Αυτές οι αλλαγές ονομάζονται μικροδορυφορική αστάθεια ή MSI. Οι όγκοι που έχουν μικροδορυφορική αστάθεια ονομάζονται MSI-high (MSI-H). Περίπου το 90 έως 95 τοις εκατό των καρκίνων του παχέος εντέρου (και πολλοί καρκίνοι του ενδομητρίου) από άτομα με σύνδρομο Lynch είναι MSI-H. Αυτό σημαίνει ότι ο καρκίνος στην οικογένεια είναι πιθανό να οφείλεται στο σύνδρομο Lynch. Ωστόσο, δεδομένου ότι περίπου το 5 έως 10 τοις εκατό των όγκων του συνδρόμου Lynch δεν εμφανίζουν αστάθεια, ένα αρνητικό τεστ MSI-H δεν μπορεί να αποκλείσει εντελώς την πιθανότητα διάγνωσης του συνδρόμου Lynch. Υπάρχει ένας δεύτερος τύπος προσυμπτωματικού ελέγχου για το σύνδρομο Lynch που χρησιμοποιεί μια τεχνική που ονομάζεται ανοσοϊστοχημεία (IHC). Η εξέταση IHC είναι μια εξέταση διαλογής που γίνεται στον όγκο που αναζητά την έκφραση γονιδιακών προϊόντων του συνδρόμου Lynch (πρωτεΐνες). Εάν μία ή περισσότερες από τις πρωτεΐνες λείπουν στον όγκο, υποδηλώνει ότι υπάρχει μια μετάλλαξη σε αυτό το γονίδιο, η οποία θα μπορούσε στη συνέχεια να βρεθεί μέσω γενετικού ελέγχου. Περίπου το 88 τοις εκατό των ατόμων με σύνδρομο Lynch θα έχουν μη φυσιολογικό αποτέλεσμα IHC (Luba et al., 2018).

Στην ιδανική περίπτωση, ο έλεγχος MSI ή/και IHC θα πρέπει να γίνεται πριν παραγγελθεί γενετικός έλεγχος. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να γίνει MSI ή IHC, οπότε μπορεί να γίνει γενετικός έλεγχος. Συνιστάται γενετική συμβουλευτική πριν παραγγείλετε γενετικό έλεγχο. Ο γενετικός έλεγχος, ο οποίος περιλαμβάνει αιμοληψία ή λήψη βουρτσίσματος από το εσωτερικό του στόματος (στοματική μπατονέτα), βοηθά στον προσδιορισμό εάν υπάρχει μετάλλαξη γονιδίου MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ή EPCAM στην οικογένεια. Εάν ο γενετικός έλεγχος αποκαλύψει μια μετάλλαξη, επιβεβαιώνεται η διάγνωση του συνδρόμου Lynch. Άλλα μέλη της οικογένειας μπορούν στη συνέχεια να εξεταστούν. Οποιαδήποτε άλλα μέλη της οικογένειας έχουν μετάλλαξη θα διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch και θα πρέπει να παρακολουθούνται. Εάν δεν βρεθεί μετάλλαξη, το σύνδρομο Lynch δεν αποκλείεται απαραίτητα. Ένας γενετικός σύμβουλος μπορεί να συζητήσει περαιτέρω τη σημασία των αρνητικών αποτελεσμάτων γενετικών εξετάσεων και τον κίνδυνο καρκίνου. Το σύνδρομο Lynch είναι μια κληρονομική πάθηση και δεν μπορεί να προληφθεί. Ωστόσο, οι ασθενείς με σύνδρομο Lynch θα πρέπει να υποβάλλονται σε δια βίου προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου ξεκινώντας από την ενήλικη ζωή. Οι συστάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου είναι (Luba et al., 2018):

- Για καρκίνους του παχέος εντέρου:

Η κολonosκόπηση, ξεκινώντας από την ηλικία των 20 ετών, επαναλαμβάνεται κάθε 1 έως 2 χρόνια μέχρι την ηλικία των 40 ετών. Η κολonosκόπηση κάθε χρόνο μετά την ηλικία των 40 ετών.

Εάν εντοπιστεί καρκίνος, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο κολεκτομής (αφαίρεση ολόκληρου του παχέος εντέρου). Συνεχίστε τον ετήσιο έλεγχο για καρκίνο του ορθού.

Η προφυλακτική (προληπτική) αφαίρεση του παχέος εντέρου εξετάζεται μερικές φορές σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί κολonosκόπηση.

Η τακτική κολonosκόπηση, κάθε 1 έως 2 χρόνια, για άτομα με σύνδρομο Lynch έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου κατά περισσότερο από 50 τοις εκατό.

- Για καρκίνους ενδομητρίου και ωοθηκών:

Διακολπικό υπερηχογράφημα και εξέταση αίματος CA-125 κάθε χρόνο ξεκινώντας από την ηλικία των 3

- Για άλλους καρκίνους:

Καρκίνος στομάχου. Ανώτερη ενδοσκόπηση που ξεκινά στην ηλικία των 30 ετών, με παρακολούθηση όχι λιγότερο από κάθε 3 χρόνια.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ. Ετήσια εξέταση που ξεκινά το έτος μετά τη διάγνωση.

Ουροθηλιακός καρκίνος (ουροδόχος κύστη, ουρητήρες, ουρήθρα) καρκίνος ή μετάλλαξη στο γονίδιο MSH2. Ο υπέρηχος επαναλαμβάνεται κάθε 5 χρόνια μετά τη διάγνωση.

Καρκίνος του λεπτού εντέρου. Ενδοσκόπηση με κάψουλα από την ηλικία των 30 ετών, με παρακολούθηση κάθε 3 χρόνια.

Εξέταση ούρων. Όλοι οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με σύνδρομο Lynch θα πρέπει να υποβάλλονται σε ανάλυση ούρων κάθε χρόνο ξεκινώντας από την ηλικία των 35 ετών.

Ενώ η ασπιρίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο, η ακριβής δόση της ασπιρίνης εξακολουθεί να προσδιορίζεται. Επομένως, δεν έχουμε κάνει τη συνταγογράφηση αυτού του τμήματος της συνήθους πρακτικής μας μέχρι να διερευνηθούν πληρέστερα οι πληροφορίες δοσολογίας.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥΣ**

### **2.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥΣ**

Η διάγνωση του συνδρόμου Lynch (LS) στον καρκίνο του ενδομητρίου (EC) είναι ζωτικής σημασίας για τη συμβουλευτική και την παρακολούθηση του καρκίνου των ασθενών και των συγγενών τους. Το LS είναι ένα εξαιρετικά διεισδυτικό, κληρονομικό, επιρρεπές σε εμφάνιση καρκίνων σε άλλα όργανα σύνδρομο που προκαλείται από παραλλαγές της βλαστικής σειράς στα γονίδια επιδιόρθωσης ασυμφωνίας DNA (MMR): mutL ομόλογο 1 (MLH1), ομόλογο mutS 2 (MSH2), ομόλογο mutS 6 (MSH6) ή μεταμειωτική διάκριση αυξήθηκε 2 (PMS2). Ο κίνδυνος καρκίνου ποικίλλει ανά γονίδιο και είναι σημαντικά χαμηλότερος για το PMS2 (1,2). Το EC είναι συχνά η πρώτη κακοήθεια που επηρεάζει γυναίκες με LS (3) και ο κίνδυνος μεταχρόνιου καρκίνου είναι περίπου 24% στα 10 χρόνια (Lynch et al., 2015).

Η αναγνώριση των οικογενειών που επηρεάζονται από LS γίνεται με βάση τα Κριτήρια του Άμστερνταμ (AC) και τις κατευθυντήριες γραμμές Bethesda. Τα κλινικά κριτήρια του Άμστερνταμ χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό οικογενειών που ήταν επιλέξιμες για μοριακή ανάλυση από το 1990. Στη συνέχεια, αυτά τα κριτήρια

τροποποιήθηκαν, το AC II για να συμπεριλάβουν τους άλλους καρκίνους που σχετίζονται με το LS. Οι κλινικοί οδηγοί  
Ο προσυμπτωματικός έλεγχος και η επακόλουθη δοκιμή μετάλλαξης βλαστικής σειράς τυπικά προσδιορίζουν ασθενείς με σύνδρομο Lynch. Όσοι διατρέχουν κίνδυνο για σύνδρομο Lynch μπορεί να εντοπιστούν εάν έχουν προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας και πληρούν κλινικά κριτήρια, για παράδειγμα, τις κατευθυντήριες γραμμές Amsterdam II ή Αναθεωρημένη Bethesda για προσυμπτωματικό έλεγχο. Επιπλέον, ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου που διαπιστώθηκε ότι έχουν μικροδορυφορική αστάθεια σε δείγμα όγκου μπορούν να διαγνωστούν με σύνδρομο Lynch εάν έχουν μετάλλαξη βλαστικής σειράς σε ένα γονίδιο επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας. Ένα άτομο με σύνδρομο Lynch διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για όγκους του παχέος εντέρου και του εξωκολικού καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του ενδομητρίου, των ωθηκών, του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, του ουροθηλίου, του παγκρέατος και του εγκεφάλου (Ponti et al., 2015).

Οι καρκίνοι που σχετίζονται με το LS εμφανίζονται μετά από ανεπάρκεια MMR (MMRd) λόγω της σωματικής αδρανοποίησης του εναπομείναντος αλληλόμορφου MMR άγριου τύπου. Το MMRd οδηγεί στη συσσώρευση αναντιστοιχιών, εισαγωγών και διαγραφών σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες γνωστές και ως μικροδορυφορική αστάθεια (MSI). Το MMRd δεν είναι αποκλειστικό χαρακτηριστικό του LS. η συντριπτική πλειοψηφία (περίπου 70%) των MMRd-EC παρουσιάζουν σωματική αδρανοποίηση του γονιδίου MLH1 μέσω υπερμεθυλίωσης της περιοχής προαγωγέα. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις που δεν είναι ούτε υπερμεθυλιωμένες με MLH1 ούτε έχουν παραλλαγή βλαστικής σειράς MMR θεωρούνται σποραδικές λόγω αδρανοποίησης του διαλληλικού σωματικού γονιδίου MMR. λίγα προκαλούνται από ένα μη ανιχνεύσιμο κληρονομικό σύνδρομο (συνήθως αναφέρεται ως σύνδρομο τύπου Lynch). Τα MMRd-ECs είναι γνωστό ότι έχουν ενδιάμεση πρόγνωση εντός της μοριακής ταξινόμησης με καλή ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία. Η διάγνωση του LS μπορεί να επιτρέψει στους κλινικούς γιατρούς να προσαρμόσουν τη θεραπεία και τις πληροφορίες των ασθενών. Οι όγκοι που σχετίζονται με το LS μπορεί να έχουν πιο ευνοϊκή έκβαση αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμες προηγούμενες μελέτες σχετικά με την προγνωστική επίδραση του LS μεταξύ των MMRd-EC. Η διαλογή όγκου με MMR-ανοσοϊστοχημεία (IHC) ή/και

ανάλυση MSI σε συνδυασμό με στοχευμένη δοκιμή μεθυλίωσης MLH1 μπορεί να ταυτοποιήσει ασθενείς. Δεδομένης της σχετικής σπανιότητάς του, ο επιπολασμός και η πρόγνωση του LS θα πρέπει να διερευνηθούν σε μεγάλο πληθυσμό, όπως η καλά τεκμηριωμένη συνδυασμένη κούρπη της Μετεγχειρητικής Ακτινοθεραπείας στο Καρκίνωμα του Ενδομητρίου (PORTEC)-1, -2 και -3. Αυτές οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές είχαν σημαντικό αντίκτυπο στις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία. Μαζί συμπεριέλαβαν 1336 αξιολογήσιμους ασθενείς που περιελάμβαναν όλες τις ομάδες κινδύνου με μακρά και πλήρη πληροφόρηση παρακολούθησης και συλλέχθηκαν μπλοκ όγκου. Τα σύνδρομα κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν ένα φάσμα ασθενειών που προκαλούνται από έναν εξίσου διαφορετικό αριθμό βλαστικών μεταλλάξεων. Αν και το σύνδρομο Lynch αντιπροσωπεύει έως και το 5% των ορθοκολικών καρκίνων, τα προσβεβλημένα άτομα διατρέχουν έως και 80% κίνδυνο για τη ζωή τους να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου και καρκίνους σε άλλα όργανα σε μέση ηλικία 46 ετών [1,2]. Αυτό έχει σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία, ιδίως όσον αφορά την επιλογή ασθενών για έγκαιρο έλεγχο (Strafford, 2012).

Αρκετές κατευθυντήριες γραμμές που σχετίζονται με την οικογενειακή παρακολούθηση και τον προσυμπτωματικό έλεγχο του CRC έχουν προταθεί από διάφορους επιστημονικούς ογκολογικούς φορείς ο μεγαλύτερος από τους οποίους είναι οι κατευθυντήριες γραμμές για το Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο Καρκίνου (NCCN). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου MMR της βλαστικής γραμμής ανιχνεύονται μόνο σε έως και 80% των περιπτώσεων του συνδρόμου Lynch, παρά το γεγονός ότι πληρούν τα κριτήρια του Άμστερνταμ και δείχνουν υψηλό MSI/απώλεια έκφρασης πρωτεΐνης MMR. Το σύνδρομο είναι πλέον ένα σύνολο πολλών μοριακών οντοτήτων και ακόμη και με την εισαγωγή των αναθεωρημένων κατευθυντήριων γραμμών της Bethesda, χάνονται έως και 28% των φορέων γονιδιακής μετάλλαξης MMR. Οι κατευθυντήριες γραμμές του Άμστερνταμ και της Bethesda έχουν επικριθεί για έλλειψη ειδικότητας και ευαισθησίας, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη. Άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι οι κατευθυντήριες γραμμές της Bethesda μπορεί να παραλείπουν το 6%-25% των φορέων μετάλλαξης. Ως εκ τούτου, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να καταβάλουν μεγάλη προσπάθεια για να τεκμηριώσουν λεπτομερή οικογενειακά ιστορικά προκειμένου να εντοπίσουν



οικογένειες με σύνδρομο Lynch (Vilar et al., 2014).

Υπάρχει μεγάλη συζήτηση σχετικά με τη δοκιμή για την κατάσταση MSI μόνο με PCR ή την έκφραση της πρωτεΐνης MMR με IHC, καθώς υπάρχει ισχυρή συμφωνία μεταξύ των δύο. Η ανοσοϊστοχημική χρώση παρέχει έναν γρήγορο, οικονομικά αποδοτικό τρόπο για την αξιολόγηση της πρωτεϊνικής έκφρασης των γονιδίων MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2. Εάν μία ή περισσότερες από αυτές τις πρωτεΐνες MMR δεν χρωματιστούν, ο γενετικός έλεγχος βλαστικής σειράς μπορεί στη συνέχεια να στοχευτεί στο συγκεκριμένο γονίδιο. Για να αξιολογηθούν τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου όγκων για το σύνδρομο Lynch και να εντοπιστούν τα εμπόδια στην εφαρμογή, μια ηλεκτρονική έρευνα της Εθνικής Εταιρείας Γενετικών Συμβούλων για τον Καρκίνο πραγματοποιήθηκε τον Ιούλιο του 2011.. Τα πρωτόκολλα ρουτίνας προσυμπτωματικού ελέγχου του συνδρόμου Lynch για νεοδιαγνωσθέντες καρκίνους του παχέος εντέρου και/ή του ενδομητρίου θεσπίστηκαν σύμφωνα με το 52,8% των ερωτηθέντων και περίπου οι μισοί από αυτούς χρησιμοποίησαν μια καθολική προσέγγιση. Υπήρχαν πολλές διαφορές σχετικά με τις μεθόδους προσυμπτωματικού ελέγχου όγκων. Το 64,2% ξεκίνησε με ανοσοϊστοχημεία, το 20,8% ξεκίνησε με εξέταση MSI και το 15,1% έκανε και τα δύο σε πρόσφατα διαγνωσθείσα CRC. Μόνο το 21,7% των ερωτηθέντων είχε ένα πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου όγκων για νεοδιαγνωσθέντες καρκίνους του ενδομητρίου. Γραπτή συγκατάθεση ελήφθη σπάνια (7,1%) και υπήρχε έλλειψη ομοιομορφίας στον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς έλαβαν τα αποτελέσματά τους. Αρκετά εμπόδια στην εφαρμογή ήταν οι ανησυχίες σχετικά με το κόστος, η συγκέντρωση βασικών παραγόντων και η πεποίθηση του ιατρικού προσωπικού για την αναγκαιότητα (Yang et al., 2011).

Συνολικά, τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου όγκων για το σύνδρομο Lynch είναι διαθέσιμα, ωστόσο τα πρωτόκολλα ποικίλλουν ευρέως. Ο τρέχων αλγόριθμος για τη διάγνωση του συνδρόμου Lynch περιλαμβάνει την εκπλήρωση των κριτηρίων που ορίζονται στις κατευθυντήριες γραμμές της Bethesda. Εάν δεν πληρούνται αυτά τα κριτήρια, ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι υπάρχει μικρό έως καθόλου πλεονέκτημα στη διενέργεια περαιτέρω γενετικών δοκιμών. Αντίθετα, άλλοι υποστηρίζουν τον έλεγχο ρουτίνας δειγμάτων παθολογίας CRC για MSI και ανοσοϊστοχημική έκφραση του MMR. Αυτή η προσέγγιση έχει αποδειχθεί ότι έχει

καλύτερο ποσοστό αναγνώρισης φορέων μετάλλαξης σε σύγκριση με το να βασίζεται αποκλειστικά στις  
Οι τρέχουσες προσεγγίσεις στις κατευθυντήριες γραμμές προσυμπτωματικού ελέγχου  
για το σύνδρομο Lynch δημοσιεύονται από το National Comprehensive Cancer  
Network. Το Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο Καρκίνου συνιστά την ανοσοϊστοχημική  
χρώση των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας σε όλους τους όγκους του  
καρκίνου του παχέος εντέρου σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου  
ηλικίας κάτω των 70 ετών και σε αυτούς άνω των 70 ετών που πληρούν τα κριτήρια  
Bethesda και τους όγκους του ενδομητρίου που διαγιγνώσκονται σε ασθενείς ηλικίας  
κάτω των 50 ετών. Οι δύο μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο για το  
σύνδρομο Lynch είναι η ανοσοϊστοχημική χρώση και/ή ο έλεγχος αστάθειας με  
μικροδορυφόρο. Η συμφωνία είναι υψηλή μεταξύ αυτών των δοκιμών, και έχουν  
βρεθεί ότι και οι δύο είναι εξαιρετικά ευαίσθητες και συγκεκριμένες. Και τα δύο  
έχουν ψευδώς αρνητικό ποσοστό περίπου 5% έως 10% (Yugelen et al., 2017).

Εκτελείται ανοσοϊστοχημική χρώση σε δείγμα όγκου για να αναζητηθεί έκφραση  
πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από γονίδια επιδιόρθωσης ασυμφωνίας. Εάν υπάρχει  
χρώση για έκφραση όλων των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης ασυμφωνίας, είναι απίθανο  
να υπάρχει μια γονιδιακή μετάλλαξη επιδιόρθωσης ασυμφωνίας. Αυτό είναι ένα  
φυσιολογικό αποτέλεσμα και αναφέρεται ως επισκευή ασυμφωνίας. Εάν η χρώση  
είναι αρνητική για έκφραση τουλάχιστον μίας πρωτεΐνης επιδιόρθωσης ασυμφωνίας,  
αυτό αναφέρεται ως έλλειψη επιδιόρθωσης ασυμφωνίας και θα πρέπει να  
προσφέρεται γενετικός έλεγχος βλαστικής γραμμής. Αξίζει να σημειωθεί, εάν η  
ανοσοϊστοχημική χρώση για MLH1 (είτε μόνη της είτε με PMS2) είναι ανώμαλη (δεν  
εκφράζεται) στον ιστό όγκου του παχέος εντέρου, θα πρέπει να ακολουθηθεί από  
εξέταση για μετάλλαξη BRAF V600E ή υπομεθυλίωση του προαγωγέα MLH1 (στο  
αίμα ή σε φυσιολογικό ιστό). Εάν αυτή η εξέταση είναι θετική, υποδηλώνει  
σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου και όχι για σύνδρομο Lynch, και εάν θα  
πρέπει να ακολουθηθεί αρνητική δοκιμή μετάλλαξης βλαστικής σειράς για το  
σύνδρομο Lynch. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στις Οδηγίες Εθνικού  
Περιεκτικού Δικτύου Προσυμπτωματικού Προσυμπτωματικού Ελέγχου για τον  
Καρκίνο του Παχέος Εντέρου (Xicola et al., 2011).

Η αστάθεια μικροδορυφόρου είναι μια άλλη δοκιμασία διαλογής για το σύνδρομο  
Lynch και χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις στο μήκος των επαναλαμβανόμενων

αλληλουχιών DNA γνωστών ως μικροδορυφόροι στο ανθρώπινο γονιδίωμα, οι οποίες εμφανίζονται ως αλλαγές στην αλληλουχία. Ασθενείς που διαπιστώθηκε ότι έχουν μη φυσιολογική ανοσοϊστοχημική χρώση και/ή μη φυσιολογική εξέταση αστάθειας μικροδορυφόρου, αλλά στους οποίους η δοκιμή βλαστικής γραμμής δεν αποκαλύπτει μετάλλαξη μπορεί να είναι αποτέλεσμα διπλών γονιδιακών μεταλλάξεων επιδιόρθωσης σωματικής αναντιστοιχίας στο DNA του όγκου ή μπορεί να έχουν ακόμη μη ανιχνευμένο σύνδρομο Lynch και αντιμετώπιση πρέπει να βασίζεται στο προσωπικό/οικογενειακό ιστορικό. Σήμερα, τεχνικές υψηλής απόδοσης, όπως η αλληλούχιση επόμενης γενιάς, έχουν αντικατασταθεί για αυτές τις μεθόδους για να επιτρέψουν την ταυτοποίηση μεγάλου αριθμού γονιδίων που εμπλέκονται σε τέτοιες κληρονομικές μορφές καρκίνου. Για παράδειγμα, πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις POLE και POLD1 σχετίζονται με κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος, με μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια να έχουν εντοπιστεί σε άτομα με φαινότυπο που μοιάζει με το σύνδρομο Lynch (Liccardo et al., 2017).

## **2.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

Το σύνδρομο Lynch είναι ένα κληρονομικό καρκινικό σύνδρομο που προκαλείται από μεταλλάξεις βλαστικής σειράς σε ένα από τα πολλά γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας DNA. Το σύνδρομο Lynch οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διάφορων καρκίνων κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ιδιαίτερα καρκίνου του παχέος εντέρου και του ενδομητρίου. Μετά τον εντοπισμό ασθενών για τους οποίους υπάρχουν υποψίες ότι έχουν σύνδρομο Lynch με κλινικά κριτήρια, υπολογιστικά μοντέλα πρόβλεψης ή/και καθολική εξέταση όγκου, πραγματοποιείται γενετικός έλεγχος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Πριν και μετά τον γενετικό έλεγχο, θα πρέπει να παρέχεται γενετική συμβουλευτική. Η γενετική συμβουλευτική θα πρέπει

να περιλαμβάνει λεπτομερές προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό, πληροφορίες για τη διαταραχή και γ

## **2.3 Η ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Αυτή έγκειται στις εξής νόσους (Dinh et al., 2011):

- Εξασθενημένη οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση
- Νόσος Cowden
- Σύνδρομο Cronkite-Canada
- Οικογενής ομαδοποίηση όψιμης έναρξης νεοπλάσματος παχέος εντέρου
- Υπερπλαστικοί πολύποδες
- Σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης
- Λεμφωματώδης πολυποδίαση
- Σύνδρομο Muir-Torres
- Οζώδης λεμφοειδής υπερπλασία
- Σύνδρομο Turcot

## **2.4 Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Η επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου βασίζεται στην αξιολόγηση των κλινικών και γονιδιωματικών χαρακτηριστικών των όγκων. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η πλευρά του παχέος εντέρου από την οποία προέρχεται ο πρωτοπαθής όγκος, οι θέσεις και το βάρος της μεταστατικής νόσου, από την κατάσταση μετάλλαξης ορισμένων γονιδίων, όπως KRAS, BRAF και η κατάσταση MSI στο DNA όγκου. Το πιο εφαρμοσμένο πρωτόκολλο επικουρικής χημειοθεραπείας για τον μη μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου (στάδιο II) περιλαμβάνει τη χορήγηση 5-φθοροουρακίλης (5FU). Αντίθετα, σε ορισμένες περιπτώσεις μεταστατικού CRC (στάδιο III), η συστηματική θεραπεία με σχήμα FOLFOX- ή CAPOX (καπεσιταβίνη και οξαλιπλατίνη) είναι το πρότυπο φροντίδας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς με αριστερούς όγκους και όγκους άγριου τύπου RAS λαμβάνουν θεραπεία κατευθυνόμενη από υποδοχέα αντι-επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), ενώ οι ασθενείς με όγκους δεξιάς όψης ή εκείνοι με μεταλλάξεις RAS λαμβάνουν

bevacizumab. Σε ασθενείς με όγκους που εκδηλώνουν μικροδορυφορική αστάθεια ή ελλιπή αποκατάσταση. Αυτά τα διαφορετικά χαρακτηριστικά σχετίζονται πιθανώς με το χαρακτηριστικό λεμφοκυτταρικό διήθημα των όγκων με ανεπάρκεια MMR που καθορίζει μια αντικαρκινική ανοσοαπόκριση που μπορεί να καταργηθεί από τα ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα της χημειοθεραπείας. Παρά αυτή την ενισχυμένη ανοσογονικότητα, τα T κύτταρα δεν είναι σε θέση να εξαλείψουν αυτούς τους όγκους, πιθανότατα λόγω της υπερέκφρασης των πρωτεϊνών του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου που μπορεί να ανταγωνίζονται με αναστολές σημείων ελέγχου. Πρόσφατα, οι παράγοντες αναστολής του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου αναπτύχθηκαν ως αντικαρκινικά φάρμακα και φαίνονται πολλά υποσχόμενοι, ειδικά σε σποραδικούς ασθενείς με CRC με MSI. Το pembrolizumab (P) είναι ένα αντίσωμα κατά του PD-1 που αναστέλλει την αλληλεπίδραση μεταξύ του PD-1 στα T-κύτταρα και του PD-L1 και του PD-L2 στα καρκινικά κύτταρα. Το αντίσωμα pembrolizumab έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και MSI στους οποίους η προηγούμενη θεραπεία με κυτταροτοξικούς παράγοντες είχε αποτύχει. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν παρόμοια σε ασθενείς με σχετιζόμενη με LS CRC και σε εκείνους με σποραδικό CRC. Επιπλέον, ο συνδυασμός του nivolumab, ενός άλλου αντισώματος κατά του PD-1, καθώς και του ipilimumab, ενός αντι-κυτταροτοξικού αντιγόνου T-λεμφοκυττάρου 4 (CTLA-4), οδήγησε σε ποσοστά απόκρισης και ποσοστά ελέγχου της νόσου που ήταν υψηλότερα από αυτά που αναφέρθηκαν προηγουμένως μόνο με nivolumab. Σε αυτό το πλαίσιο, είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι αυτό το φάρμακο δείχνει καλά αποτελέσματα στη θεραπεία όγκων με MSI (Biller et al., 2019).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το σύνδρομο Lynch, που αρχικά ονομάστηκε κληρονομικός μη-πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC), είναι μια αυτοσωματική επικρατούσα νόσος. Στις γυναίκες, το σύνδρομο Lynch σχετίζεται με συχνότερη και νωρίτερα από την αναμενόμενη εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, του ενδομητρίου, των ωοθηκών και άλλων καρκίνων. γονίδια επιδιόρθωσης (MMR), συμπεριλαμβανομένων των MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2.3 Αυτά τα γονίδια MMR εντοπίζουν και διορθώνουν αταίριαστα ζεύγη βάσεων DNA. Ειδικά ελαττώματα γονιδίου MMR σχετίζονται με συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις, τύπους καρκίνου και ηλικία έναρξης. Για παράδειγμα, η πλειονότητα (έως 80%) των καρκίνων του παχέος εντέρου που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων είτε της MLH1 είτε της MSH2. Ωστόσο, αυτές οι μεταλλάξεις δεν είναι ομοιόμορφες και αποτελούνται από ένα ευρύ φάσμα μεταλλάξεων περικοπής, μετατόπισης πλαισίου και εσφαλμένης λογικής. Οι καρκίνοι που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch έχουν υψηλή συχνότητα σύγχρονων (διάφοροι καρκίνοι εμφανίζονται ταυτόχρονα) και μεταχρόνων (διαφορετικοί καρκίνοι εμφανίζονται σε ξεχωριστούς χρόνους) βλάβες. Άλλοι καρκίνοι που εντοπίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch περιλαμβάνουν το στομάχι, το λεπτό έντερο, το πάγκρεας, τον προστάτη, το ήπαρ, τα νεφρά, το ουροποιητικό σύστημα, τον εγκέφαλο και το δέρμα. Επιπλέον, οι γονιδιακές μεταλλάξεις MMR γονιδίων που συνδέονται με το σύνδρομο Lynch ευθύνονται για το 10% έως 15% των μη σοβαρών επιθηλιακών καρκίνων των ωοθηκών

Ο γενετικός έλεγχος για τα γονίδια επιδιόρθωσης της αναντιστοιχίας που βρέθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch οδηγεί σε βελτιώσεις στα αποτελέσματα υγείας μεταξύ

των φορέων και των μελών της οικογένειάς τους. Οι κλινικοί γιατροί έχουν τώρα ένα απλό και εύκολα χ  
Συνιστώνται ολοκληρωμένα σχέδια διαχείρισης με βάση τον ατομικό κίνδυνο και το  
οικογενειακό ιστορικό καθώς και τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα. Οι πάροχοι  
πρωτοβάθμιας περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των μαιευτήρων και  
γυναικολόγων, ενθαρρύνονται να υιοθετήσουν μια προληπτική, βασισμένη σε  
στοιχεία προσέγγιση για την αντιμετώπιση των ασθενών και των συγγενών τους με  
σύνδρομο Lynch.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Adam R, Spier I, Zhao B, Kloth M, Marquez J, Hinrichsen I, Kirfel J, Tafazzoli A, Horpaopan S & Uhlhaas S, et al. (2016). Exome sequencing identifies biallelic MSH3 germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis. *Am J Hum Genet.* 99:337–351.

Ahadova A, Gallon R & Gebert J, et al. (2018). Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 143(1):139–150.

Aissaoui S, Cartellier C, Seytier T, Giraud S & Calender A. (2017). Genetic mutation risk calculation in Lynch syndrome inheritance: Evaluating the utility of the PREMM1,2,6 model in Lyon: The first French study. *Bull Cancer.* 104:288–294.

Barrow E, Hill J & Evans DG. (2013). Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer.* 12(2):229–240.

Balmana J, Balaguer F, Cervantes A & Arnold D. (2013). Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* ;24 Suppl 6:vi73–80.

Biller LH, Syngal S & Yurgelun MB. (2019). Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer.* Apr;18(2):211-219.

Bonadona V, Bonaiti B & Olschwang S, et al. (2011). French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 305:2304–2310.

Burt RW. (2011). Who should have genetic testing for the Lynch syndrome? *Ann Intern Med.* 155:127–128.



Carlomagno N, Duraturo F, Candida M, De Rosa M, Varone V, Ciancia G, Calogero A & Santangelo ML.(2015). Multiple splenic hamartomas and familial adenomatous polyposis: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep*.9:154.

Dillon JL, Gonzalez JL, DeMars L, Bloch KJ & Tafe LJ. (2017). Universal screening for Lynch syndrome in endometrial cancers: Frequency of germline mutations and identification of patients with Lynch-like syndrome. *Hum Pathol*.70:121–128.

Dinh TA, Rosner BI & Atwood JC, et al. (2011). Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prev Res (Phila)*4:9–22

Duraturo F, Liccardo R, De Rosa M & Izzo P.(2019). Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett*. Mar;17(3):3048-3054.

Jansen AM, van Wezel T, van den Akker BE, Ventayol Garcia M, Ruano D, Tops CM, Wagner A, Letteboer TG, Gómez-García EB & Devilee P, et al. (2016). Combined mismatch repair and POLE/POLD1 defects explain unresolved suspected Lynch syndrome cancers. *Eur J Hum Genet*.24:1089–1092.

Hampel H, Pearlman R & Beightol M, et al. (2018). Assessment of tumor sequencing as a replacement for lynch syndrome screening and current molecular tests for patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 4(6):806–813.

Kanga-Parabia A, Gaff C, Flander L, Jenkins M & Keogh LA. (2018). Discussions about predictive genetic testing for Lynch syndrome: The role of health professionals and families in decisions to decline. *Fam Cancer*.17:547–555.

Ketabi Z, Bartuma K & Bernstein I, et al. (2011). Ovarian cancer linked to Lynch

syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol*.121:462–465

Ladabaum U, Wang G & Terdiman J, et al. (2011). Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effective analysis. *Ann Intern Med*.155:69–79.

Latham Schwark A, Srinivasan P & Kemel Y, et al. (2018). Pan-cancer microsatellite instability to predict for presence of Lynch syndrome. *J Clin Oncol* .;36(18\_suppl):LBA 1509–LBA 1509.

Liccardo R, De Rosa M, Izzo P & Duraturo F. (2017). Novel implications in molecular diagnosis of Lynch syndrome. *Gastroenterol Res Pract*.2017:2595098.

Luba DG, DiSario JA & Rock C, et al. (2018). Community Practice Implementation of a Self-administered Version of PREMM1,2,6 to Assess Risk for Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 16(1):49–58.

Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD & Hitchins MP. (2015). Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer*.15:181–194.

Pearlman R, WL F & Swanson B, et al. (2017). Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 3(4):464–471.

Ponti G, Castellsague E, Ruini C, Percesepe A & Tomasi A. (2015). Mismatch repair genes founder mutations and cancer susceptibility in Lynch syndrome. *Clin Genet*. 87(6):507–516.

Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, Böhm J, Kuopio T, Järvinen HJ & Mecklin JP. (2016). Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito [Diagnosis and treatment of Lynch syndrome]. *Duodecim*. 132(3):233-40. Finnish.

Strafford JC. (2012). Genetic testing for lynch syndrome, an inherited cancer of the bowel, endometrium, and ovary. *Rev Obstet Gynecol.* 5(1):42-9.

Vilar E, Mork ME, Cuddy A, Borrás E, Bannon SA, Taggart MW, Ying J, Broaddus RR, Luthra R & Rodriguez-Bigas MA, et al. (2014). Role of microsatellite instability-low as a diagnostic biomarker of Lynch syndrome in colorectal cancer. *Cancer Genet.* 207:495–502.

Yang K, Caughey A & Little S, et al. (2011). A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) families. *Family Cancer.*10:535–543

Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, Ukaegbu CI, Brais LK, McNamara PG & Mayer RJ, et al. (2017). Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol.*35:1086–1095.

Xicola RM & Llor X. (2011). Cancer risk assessment in Lynch syndrome: does the gene matter? *JAMA.*305:2351–2352.