

Синдром Линча: Информация для семей с патогенным вариантом в гене *MSH2*

Цель данной памятки состоит в том, чтобы предоставить вам подробную информацию о результатах вашего генетического теста, которую вы можете прочитать и обсудить со своими медицинскими провайдерами. Исследователи будут продолжать изучать ген *MSH2*, поэтому, пожалуйста, раз в год обращайтесь к своим медицинским провайдерам, чтобы узнать о новой информации, которая может быть важна для вас и членов вашей семьи. (Пожалуйста, ознакомьтесь с глоссарием медицинских терминов, подчеркнутых на последней странице данного документа.)

Патогенные варианты в гене EPCAM приводят к выключению гена *MSH2* в результате процесса, называемого метилированием промотора. Патогенные варианты в гене EPCAM оказывают такое же влияние на организм и риск развития рака, как и патогенные варианты в гене *MSH2*.

Вы являетесь носителем патогенного варианта гена *MSH2*. Это означает, что у вас есть синдром Линча (также известный как синдром наследственного не-полипозного колоректального рака (HNPPCC)).

Что такое наследственный рак?

- Рак — распространенное заболевание. Каждый 3-й житель США в течение своей жизни страдает тем или иным видом рака.
- Примерно 5-10% раковых заболеваний (до 1 из 10) являются наследственными. Наследственный рак возникает, когда человек рождается с патогенным вариантом (также известным как мутация) в гене, который увеличивает шанс развития определенных типов рака. Патогенный вариант может передаваться из поколения в поколение.
- Как правило, семьи с патогенным вариантом *MSH2* имеют один или более из следующих признаков:
 - Рак толстой кишки и/или предраковые полипы толстой кишки (часто возникают до 50 лет)
 - Рак эндометрия (матки)
 - Рак желудка (желудочно-кишечного тракта)
 - Рак яичников
 - Лица с более чем одним типом рака, перечислены выше
 - Несколько членов семьи с раком толстой кишки или другими типами рака, связанными с синдромом Линча
 - Раковые заболевания, связанные с синдромом Линча, в нескольких поколениях семьи



Что такое патогенный вариант?

- ДНК (DNA на англ.) — это генетический материал, который передается от родителя к ребенку. В ней содержатся инструкции по развитию, росту и функционированию нашего организма. Ген — это небольшой участок ДНК, который выполняет определенную работу в организме. Некоторые гены определяют такие характерные особенности, как цвет глаз или рост, тогда как другие гены связаны с нашим здоровьем.
- У всех нас есть вариации в генах, которые делают нас отличающимися друг от друга. Большинство этих вариаций не меняют принцип работы наших генов. Однако некоторые вариации не позволяют генам работать правильно. Этот тип вариации называется патогенным вариантом или мутацией.

Почему наличие этого патогенного варианта повышает риск развития рака?

- Работа гена *MSH2* заключается в предотвращении развития рака. Он называется геном-супрессором опухоли. *MSH2* — это тип гена-супрессора опухолей, известный как гены репарации несоответствий ДНК. При правильной работе гены-супрессоры опухолей помогают предотвратить развитие рака, контролируя рост и деление клеток.
- У людей, рожденных с патогенным вариантом *MSH2*, есть только одна рабочая копия гена *MSH2*, поэтому риск развития рака у них выше среднего.

Каковы риски развития рака, связанные с этим патогенным вариантом?

- Люди, рожденные с патогенным вариантом *MSH2* (у которых есть синдром Линча), подвержены большему риску определенных видов рака, описанных в таблице ниже.

Таблица: Пожизненный риск развития рака (шанс заболеть раком в любое время в течение жизни)

	Люди, у которых нет патогенного варианта	Люди, у которых есть <i>MSH2</i> патогенный вариант
Рак толстой кишки	4.2%	33-52%*
Рак эндометрия (матки)	3.1%	21-57%
Гастроэзофагический рак (желудка)	0.8%	0.2-9%
Рак яичников	1.1%	8-38%
Рак желчных протоков	Недоступно	0.02-1.7%
Рак почечной лоханки и/или мочеточника	Недоступно	2.2-28%
Рак мочевого пузыря	2.3%	4.4-12.8%
Рак тонкой кишки	0.3%	1.1-10%
Рак мозга/центральной нервной системы	0.5%	2.5-7.7%
Рак поджелудочной железы	1.7%	0.5-1.6%
Простата	12.6%	3.9-23.8%

National Comprehensive Cancer Network по оценке генетического/семейного повышенного риска (Genetic/Familial High-Risk на англ.): Руководство по профилактике колоректального рака, версия 1.2023

*Эти риски основаны на данных о людях, которые не проходили регулярный скрининг и/или другие виды лечения, такие как снижающая риск операция.

- Приведенные выше цифры представлены в виде диапазона. Это связано с тем, что не все семьи/отдельные лица имеют одинаковую степень риска. На степень риска могут влиять окружающая среда, образ жизни, личная история болезни, семейный анамнез рака и другие генетические или неизвестные факторы.

В некоторых семьях также может быть повышен риск развития определенных типов опухолей кожи, таких как новообразования сальных желез.

- Люди, рожденные с патогенным вариантом *MSH2*, также имеют более высокий риск развития



предраковых полипов в толстой кишке, называемых аденомами. Аденома — это пред-раковое новообразование, и если его не удалить, оно может перерости в рак толстой кишки.

Возможно ли исправить патогенный вариант?

К сожалению, исправить патогенный вариант гена *MSH2* пока не представляется возможным. Тем не менее, возможно изменить ваше лечение и некоторые аспекты вашего образа жизни. Ваш провайдер(-ы) (медработник) обсудит с вами эти опции и составит подходящий для вас план медицинского обслуживания.

Каковы рекомендации по медицинскому уходу?

Рекомендации по медицинскому уходу за людьми с патогенным вариантом *MSH2* разделены на три категории: **наблюдение, операция и лекарства**.

Наблюдение:

Цель наблюдения (также называемого "скринингом") - диагностировать рак на как можно более ранней стадии. Хотя ученые и врачи не могут предотвратить развитие рака, раннее обнаружение является важным фактором. Если рак обнаружен на ранней стадии, вероятность его успешного лечения будет выше. Есть очень хорошие методы наблюдения для некоторых, но не для всех видов рака.

В таблице ниже даны рекомендации по наблюдению для лиц с патогенным вариантом *MSH2* (адаптированы из публикации National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment: Руководство по профилактике колоректального рака, версия 1.2023). *Пожалуйста, обратите внимание на то, что это общие рекомендации. Конкретные рекомендации для отдельных пациентов и семей могут различаться.*

Тип рака	Рекомендации по наблюдению
Рак толстой кишки	Колоноскопия, начиная в возрасте 20-25 лет (или раньше, исходя из семейного анамнеза); повторяйте каждые 1-2 года.
Рак эндометрия (матки)	Доказанная польза скрининга отсутствует. Рассмотрите возможность проведения биопсии эндометрия каждые 1-2 года, начиная с возраста 30-35 лет. Быстрое реагирование на симптомы (напр. аномальное кровотечение)
Раковые заболевания желудка и верхних отделов ЖКТ (раковые заболевания тонкого кишечника)	Учитывая личный и семейный анамнез, рассмотрите возможность проведения верхней эндоскопии каждые 2-4 года, начиная с 30-40 лет.
Рак яичников	Доказанная польза скрининга отсутствует. Тщательное наблюдение у гинеколога. Быстрое реагирование на симптомы (например, вздутие живота). Для пациентов, у которых не было снижающей риск операции на яичниках, рассмотрите проведение транс-вагинального УЗИ и анализа крови на CA-125.
Рак эпителия мочевыводящих путей	Исходя из семейного анамнеза, рассмотрите ежегодный анализ мочи, начиная с 30-35 лет.
Рак центральной нервной системы	Обучение, касающееся признаков и симптомов неврологического рака с быстрым реагированием на симптомы.
Рак поджелудочной железы	Когда применимо, обсудите принципы скрининга рака



	поджелудочной железы с вашим лечащим провайдером (медработником), начиная с 50 лет (или раньше, исходя из семейного анамнеза).
Рак простаты	Основываясь на семейном анамнезе, начните принимать совместные решения о скрининге рака простаты в 40 лет и рассмотрите возможность проведения скрининга раз в год, а не раз в два года.
Кожные Опухоли	Рассмотрите осмотр кожи каждые 1-2 года у провайдера (медработника), у которого есть навыки выявлять кожные проявления, ассоциированные с синдромом Линча. Возраст начала наблюдения является неопределенным и может быть индивидуализирован.

Опции снижающей риск операции:

Цель снижающей риск операции состоит в уменьшении риска развития рака путем удаления здоровой ткани до развития в ней рака. Это также называется профилактической операцией. Снижающая риск операция не исключает шанс заболеть раком, но значительно снижает такой шанс.

- **Гистерэктомия:** Эта операция удаляет матку, чтобы снизить риск развития рака эндометрия (рака слизистой оболочки матки). Гистерэктомию следует обсудить со всеми пациентами — носителями патогенного варианта *MSH2*. Те, кто планирует иметь детей, могут рассмотреть эту операцию после прекращения деторождения.
- **Снижающая риск двусторонняя сальпингофорэктомия (RRBSO):** Это операция по удалению яичников и маточных труб для снижения риска развития рака яичников. Время проведения RRBSO должно быть индивидуальным, исходя из того, завершено ли деторождение, личной медицинской истории и семейного анамнеза. Даже после операции RRBSO все еще существует небольшой (1%-5%) риск редкого вида рака, называемого первичным раком брюшины (рак брюшной полости, который ведет себя как рак яичников).
- **Колэктомия:** В ходе этой операции удаляется вся или часть толстой кишки (толстый кишечник), чтобы снизить риск развития рака толстой кишки. Колэктомия обычно необходима, когда у человека развивается большое количество полипов, с которыми невозможно справиться только с помощью колоноскопии. Сроки проведения колэктомии зависят от возраста, количества полипов и других факторов. Эта операция может быть также рекомендована пациентам, у которых развился рак толстой кишки и есть синдром Линча. Есть различные виды процедур удаления толстой и/или прямой кишки, которые следует обсудить с гастроэнтерологом и специально обученным хирургом. Большинство операций колэктомии не требуют постоянный внешний мешок.

Медикаменты (Химиопрофилактика):

В некоторых случаях могут быть прописаны лекарства, снижающие шанс развития рака.

- **Аспирин:** Исследование показывает, что аспирин может снизить вероятность рака толстой кишки у людей с синдромом Линча. Тем не менее, еще многое предстоит узнать об использовании препарата аспирин у людей с синдромом Линча, и он может как подойти вам, так и нет. **Применение препарата аспирин подходит не всем, и его не следует принимать без предварительной консультации с лечащим врачом.**

К кому мне следует обратиться за медицинской помощью?

Важно найти лечащих провайдеров (медработников), которым вы доверяете, для долгосрочного последующего



наблюдения. Часть этих услуг могут оказывать ваши лечащие врачи. В некоторых случаях вам может потребоваться посещение специально обученных лечащих провайдеров (медработников). Если потребуется, мы будем рады направить вас к специалистам в Mass General.

Как я могу вести здоровый образ жизни, чтобы снизить риск развития рака?

Каждый должен вести здоровый образ жизни, но это может быть еще более важно для людей с повышенным риском развития рака. По данным Американского онкологического общества (American Cancer Society на англ.), здоровый образ жизни включает:

- Отказ от табака.
- Поддержание здорового веса.
- Регулярные занятия физическими упражнениями.
- Соблюдение здоровой диеты с употреблением достаточного количества фруктов и овощей.
- Ограничение употребления алкоголя до 1-2 алкогольных напитков в день.
- Защита вашей кожи и глаз от солнца.
- Знание своего организма, а также своей и семейной истории болезни и ваших рисков.
- Регулярные обследования и скрининговые тесты на рак.

Каковы шансы, что у членов моей семьи тоже есть патогенный вариант?

- **Ваши дети:** Каждый из ваших детей имеет 50% шанс унаследовать нормальную (рабочую) копию гена *MSH2* и 50% шанс унаследовать патогенный вариант *MSH2* (нерабочую копию). Патогенные варианты *MSH2* не связаны с раковыми заболеваниями в детском возрасте и не изменят план медицинского обслуживания до возраста 20-25 лет. Поэтому тестирование детей (несовершеннолетних до 18 лет) на патогенные варианты *MSH2* не рекомендуется.
 - В очень редких случаях, когда оба родителя являются носителями патогенного варианта *MSH2*, ребенок может унаследовать заболевание, называемое Конституциональный дефицит репарации рассогласования (Constitutional Mismatch Repair Deficiency — CMMRD на англ.)
Обращайтесь к своему генетическому консультанту, если у вас есть вопросы или опасения по поводу синдрома CMMRD.
- **Ваши братья и сестры и другие родственники:** В большинстве случаев шанс того, что у братьев и сестер лица с патогенным вариантом *MSH2* иметь такой же патогенный вариант, составляет 50%. Кроме того, другие члены семьи (например, родители, двоюродные братья и сестры, тети и дяди) также могут быть подвержены риску иметь этот патогенный вариант.
- **Планирование семьи:** Люди с патогенными вариантами *MSH2* могут быть озабочены передачей патогенного варианта *MSH2* ребенку. Существуют репродуктивные возможности, которые могут быть использованы для снижения шанса передачи патогенного варианта *MSH2* ребенку. Если вы хотите узнать больше об этих опциях, обратитесь за направлением к нашему генетическому консультанту.

В письме от вашего генетического консультанта, даны более конкретные рекомендации о том, какие родственники являются кандидатами на генетическое тестирование. Однако, пожалуйста обращайтесь к нам с любыми дополнительными вопросами.

Где я могу найти дополнительную информацию?

Пожалуйста, обращайтесь к нам, если у вас возникнут вопросы или если вам понадобятся дополнительные информационные ресурсы. Некоторые люди находят полезным поговорить с другими людьми с патогенными вариантами *MSH2*, у которых есть аналогичные опасения. Мы будем рады организовать для вас такую встречу, если вы в этом заинтересованы.

Ниже приведен список дополнительных источников информации:



Center for Cancer Risk Assessment
Mass General Cancer Center
www.massgeneral.org/ccra
(617) 724-1971

American Cancer Society
American Cancer Society
www.cancer.org
(800) 227-2345

Lynch Syndrome International
[https://rarediseases.org/non-member-patient/lynch-syndrome-](https://rarediseases.org/non-member-patient/lynch-syndrome-aliveandkickn)

AliveAndKickn
Haworth, NJ 07641
aliveandkickn.org



Глоссарий терминов генетики рака:

- **Клетка:** Основная структурная и функциональная единица любого живого существа. Каждая клетка - это небольшой контейнер с химикатами и водой, покрытый мембраной. Человеческое тело состоит из 100 триллионов клеток, формирующих все части организма, такие как органы, кости и кровь.
- **ДНК (DNA на англ.):** Дезоксирибонуклеиновая кислота, или ДНК, - это генетический материал, передаваемый от родителя к ребенку, который содержит инструкции по развитию, росту и ежедневному функционированию.
- **Раннее выявление:** Процесс обнаружения рака, когда он только начинает развиваться.
- **Ген:** Ген - это небольшой участок ДНК, который содержит инструкции по формированию специфического признака.
- **Унаследованный признак:** Характер или особенность, которая передается от родителя к ребенку.
- **Пожизненный риск заболевания раком:** Шанс того, что у человека в течение его или ее жизни разовьется рак. Иногда это определяется как шанс развития рака к 75 или 80 годам.
- **Патогенный вариант:** Изменение в гене, которое не позволяет ему работать правильно. Также называется мутацией.
- **Операция, снижающая риск:** Операция по удалению здоровых тканей или органов до развития рака. Также называется профилактической операцией.
- **Наблюдение:** Скрининговые тесты или процедуры, направленные на выявление ранних признаков развития рака или его возвращения (рецидива).
- **Синдром:** Набор признаков и симптомов, которые проявляются вместе и характеризуют заболевание или состояние здоровья.
- **Ген-супрессор опухоли:** При правильной работе гены-супрессоры опухолей предотвращают развитие рака, контролируя рост клеток.
 - Гены репарации несоответствия (Mismatch repair — MMR на англ.): Существует много типов генов-супрессоров опухолей, и гены MMR — это только одни из них. По мере того как в клетке образуется новая ДНК, гены MMR помогают проверять новые цепочки ДНК для того, чтобы выявить и исправить ошибки.

