

# Синдром Линча (Lynch Syndrome на англ.): Информация для семей с патогенным вариантом в гене *PMS2*

Цель данной памятки – предоставить вам подробную информацию о результатах генетического теста, которую вы можете прочитать и обсудить со своими лечащими провайдерами (медработниками). Исследователи будут продолжать изучать ген *PMS2*, поэтому, пожалуйста, раз в год обращайтесь к своим провайдерам медицинских услуг, чтобы узнать о новой информации, которая может быть важна для вас и членов вашей семьи. (Глоссарий медицинских терминов, подчеркнутых в данном документе, см. на последней странице.)

**У вас есть патогенный вариант в гене *PMS2*. Это означает, что у вас есть синдром Линча (также известный как **синдром наследственного не-полипозного колоректального рака - HNPCC**).**

## Что такое наследственный рак?

- Рак — распространенное заболевание. Один из 3-х жителей США в течение своей жизни заболеет тем или иным типом 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 вероятность развития определенных типов рака. Патогенный вариант может передаваться из поколения в поколение.
- Как правило, семьи с патогенным вариантом *PMS2* имеют один или несколько из следующих признаков:
  - Рак толстой кишки и/или предраковые полипы толстой кишки (часто возникают до 50 лет)
  - Рак эндометрия (матки)
  - Другие типы рака (рак желудка, яичников, тонкой кишки, мочевыводящих путей, мозга) могут иметь место
  - Лица с более чем одним типом рака, перечисленных 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 наш 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, в то время как другие гены

связаны с нашим здоровьем.

- У каждого из нас есть вариации в генах, которые делают нас отличающимися друг от друга. Большинство этих вариаций не меняют принцип работы наших генов. Тем не менее, некоторые вариации мешают правильной работе гена. Такой тип вариации называется патогенным вариантом или мутацией.

### Почему наличие этого патогенного варианта приводит к повышенному риску развития рака?

- Работа гена *PMS2* — это предотвращение рака. Он называется геном-супрессором опухоли. *PMS2* — это тип гена-супрессора опухолей, известный как гены репарации несоответствий ДНК. При правильной работе гены-супрессоры опухолей помогают предотвратить рак, контролируя рост и деление клеток.
- У людей, рожденных с патогенным вариантом *PMS2*, есть только одна рабочая копия гена *PMS2*, поэтому риск рака у них выше среднего.

### Каковы риски развития рака, связанные с этим патогенным вариантом?

- Люди, рожденные с патогенным вариантом *PMS2* (у которых есть синдром Линча), имеют более высокие риски определенных видов рака, описанных в таблице ниже.

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

	Люди, не имеющие генетического патогенного варианта	Люди, у которых есть генетический патогенный вариант гена <i>PMS2</i>
Рак толстой кишки	4,2%	8,7-20%*
Рак эндометрия (матки)	3,1%	13-26%*

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 такие факторы, как окружающая среда, образ жизни, личная история болезни, семейный анамнез рака и другие генетические или неизвестные факторы.
- В некоторых семьях с синдромом Линча также может быть повышенный риск других видов рака, включая рак желудка, яичников, желчных путей, мочевыводящих путей, тонкой кишки, поджелудочной железы, мозга и простаты. В некоторых семьях также может быть повышенный риск развития определенных типов опухолей кожи, таких как новообразования сальных желез.
- Люди, рожденные с патогенным вариантом *PMS2*, также имеют повышенный риск развития предраковых полипов в толстой кишке, называемых аденомами. Аденома — это пред-раковое новообразование, и если его не удалить, оно может перерасти в рак толстой кишки.

### Возможно ли исправить патогенный вариант?

К сожалению, исправить патогенный вариант гена *PMS2* пока не представляется возможным. Тем не менее, возможно изменить ваше лечение и некоторые аспекты вашего образа жизни. Ваш(и) провайдер(ы) (медработники) будет(ут) с вами работать, чтобы обсудить эти варианты и составить подходящий для вас план медицинского ухода.

### Каковы рекомендации по медицинскому уходу?

Рекомендации по медицинскому уходу за людьми с патогенным вариантом *PMS2* 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, очень важным фактором является раннее обнаружение. Если рак обнаружен на ранней стадии, вероятность его успешного лечения будет выше. Есть очень хорошие методы наблюдения для некоторых, но не для всех типов рака.

В таблице ниже изложены рекомендации по наблюдению для лиц с патогенным вариантом *PMS2* (адаптированы из публикации National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment): Руководство по колоректальному раку, версия 1.2023). *Обратите внимание, что это общие рекомендации. Конкретные рекомендации для отдельных пациентов и семей могут различаться.*

Тип рака	Рекомендации по наблюдению
Рак толстой кишки	Колоноскопия, в возрасте 30-35 лет (или раньше, исходя из семейного анамнеза); повторяйте каждые 1-3 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 (тонкого кишечника)	Учитывая личный и семейный анамнез, рассмотрите возможность проведения верхней эндоскопии каждые 2-4 года, начиная с возраста 30-40 лет.
Рак яичников	Доказанная польза скрининга отсутствует.  Постоянное наблюдение у гинеколога. Быстрое реагирование на симптомы (например, вздутие живота).
Рак эпителия мочевыводящих путей	Доказанная польза скрининга отсутствует. Исходя из семейного анамнеза, рассмотрите ежегодный анализ мочи, начиная в возрасте 30-35 лет.
Рак центральной нервной системы	Обучение, касающееся признаков и симптомов неврологического рака с быстрым реагированием на симптомы.
Рак поджелудочной железы	Лицам, у которых в семейном анамнезе был рак поджелудочной железы, следует обсудить индивидуальные рекомендации по скринингу поджелудочной железы со своими провайдерами (медработниками).
Рак простаты	Основываясь на семейном анамнезе, начните принимать совместные решения о скрининге рака простаты в возрасте 40 лет и рассмотрите возможность проведения скрининга раз в год, а не раз в два года.
Опухоли кожи	Рекомендуется 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 снижающих риск операций:

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 *PMS2*. 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 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 типа рака, называемого первичным раком брюшины (рак брюшной полости, который ведет себя как рак яичников).
- **Колэктомия:** Эта операция удаляет всю или часть толстой кишки (толстый кишечник), чтобы снизить риск рака толстой кишки. Колэктомия обычно необходима, когда у человека появляется 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 вероятность 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 *sulindac* у людей с синдромом Линча, и он может подойти вам, а может и нет. **Применение аспирина подходит не всем, и его не следует принимать без предварительной консультации с лечащим врачом.**

## К кому мне следует обратиться за медицинским уходом?

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 врачей, прошедших специальную подготовку. При необходимости мы будем рады направить вас к специалистам в Mass General.

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

Каждый человек 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 того, что у членов моей семьи тоже есть патогенный вариант?

- **Ваши дети:** Каждый из ваших детей имеет 50% шанс унаследовать нормальную (рабочую) копию гена *PMS2* и 50% шанс унаследовать патогенный вариант гена *PMS2* (нерабочую копию). Патогенные варианты *PMS2* не связаны с раковыми заболеваниями в детском возрасте и не изменят план медицинского ухода до возраста 20-25 лет. Поэтому тестирование детей (несовершеннолетних, до 18 лет) на патогенные варианты *PMS2* не рекомендуется.
  - В очень редких случаях, когда оба родителя являются носителями патогенного варианта *PMS2*, ребенок может унаследовать заболевание, называемое Конституциональный дефицит репарации рассогласования (Constitutional Mismatch Repair Deficiency — CMMRD на англ.) Обратитесь к своему генетическому консультанту, если у вас есть вопросы или опасения по поводу болезни CMMRD.
- **Ваши братья и сестры и другие родственники:** В большинстве случаев братья и сестры человека с патогенным вариантом *PMS2* имеют 50% шанс того, что у них будет такой же патогенный вариант. 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 *PMS2* могут иметь опасения о передаче патогенного варианта *PMS2* ребенку. Существуют репродуктивные опции, которые можно использовать для снижения шанса передачи патогенного варианта *PMS2* ребенку. Если вы хотите узнать больше об этих опциях, обратитесь за направлением к своему 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 получить дополнительную информацию?

Пожалуйста, обращайтесь к нам, если у вас возникает вопрос или если вам понадобятся дополнительные ресурсы. Некоторые люди находят полезным поговорить с другими людьми с патогенными вариантами *PMS2*, у которых есть подобные 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  
Центр оценки риска развития раковых заболеваний  
Mass General Cancer Center  
Онкологический центр в Mass General  
[www.massgeneral.org/ccra](http://www.massgeneral.org/ccra)  
(617) 724-1971

American Cancer Society  
Американское онкологическое общество  
[www.cancer.org](http://www.cancer.org)  
(800) 227-2345

AliveAndKickn  
Haworth, NJ 07641  
[aliveandkickn.org](http://aliveandkickn.org)

Lynch Syndrome International

<https://rarediseases.org/non-member-patient/lynch-syndrome-international/>

## 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 нашего организма.
- **Раннее выявление:** Процесс обнаружения рака, когда он только начинает развиваться.
- **Ген:** Ген - это небольшой участок ДНК, который содержит инструкции по формированию специфического признака.
- **Наследуемый 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:** 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 один 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.

