Mass General Brigham
Mass General Cancer Center

متلازمة لينش Lynch: معلومات للعائلات التي لديها متغير مسبب للمرض في جين MSH2

الغرض من هذه النشرة هو تزويدك بمعلومات تفصيلية حول نتيجة الاختبار الجيني التي يمكنك قراءتها ومناقشتها مع مقدمي الرعاية الطبية. سيواصل الباحثون دراسة جين MSH2، لذا يرجى مراجعة مقدمي الرعاية الطبية لديك مرة واحدة سنويًا لمعرفة أي معلومات جديدة قد تكون مهمة بالنسبة لك ولأفراد عائلتك. (يرجى الاطلاع على الصفحة الأخيرة للحصول على مسرد للمصطلحات الطبية التي تم وضع خط تحتها في هذه الوثيقة.)

تتسبب المتغيرات المسببة للأمراض في جين EPCAM في إيقاف تشغيل جين MSH2، من خلال عملية تسمى المثيلة المُرَوِج. المتغيرات المسببة للأمراض في جين EPCAM لها نفس التأثير على الجسم وخطر الإصابة بالسرطان مثل المتغيرات المسببة للأمراض في جين MSH2.

لديك متغير مسبب للمرض في جين ***MSH2***. هذا يعني أنك مصاب**بمتلازمة لينش** (المعروفة أيضًا باسم م**تلازمة سرطان القولون والمستقيم الوراثي غير السليلي (HNPCC)).**

ما هو السرطان الوراثي؟

- السرطان مرض شائع. فواحد من كل 3 أشخاص في الولايات المتحدة سيصاب بنوع من السرطان في حياته أو حياتها.

- حوالي 5-10% من حالات السرطان (ما يصل إلى 1 من كل 10) تكون وراثية. يحدث السرطان الوراثي عندما يولد الشخص بمتغير مسبب للمرض (يُعرف أيضًا باسم الطفرة) في الجين الذي يزيد من فرصة الإصابة بأنواع معينة من السرطان. يمكن أن ينتقل المتغير المسبب للمرض من جيل إلى جيل.

- وعادةً ما تمتلك العائلات المصابة بمتغير مسبب للمرض من جين *MSH2* واحدة أو أكثر من السمات التالية:
  - سرطان القولون أو سلائل القولون السابقة للتسرطن أو كلاهما (غالبًا ما تحدث قبل سن 50 عامًا)
  - سرطان بطانة الرحم (الرحم).
  - سرطان المعدة .
  - سرطان المبيض
  - الأفراد الذين يعانون من أكثر من نوع من أنواع السرطان المذكورة أعلاه
  - إصابة العديد من أفراد الأسرة بسرطان القولون أو سرطانات أخرى مرتبطة بمتلازمة لينش
  - السرطانات المرتبطة بمتلازمة لينش في عدة أجيال من الأسرة

ما هو المتغير المسبب للمرض؟

- الحمض النووي هو مادتنا الوراثية التي تنتقل من الوالدين إلى الطفل. فهو يحتوي على تعليمات حول كيفية تطور أجسامنا ونموها وعملها. والجين هو قطعة صغيرة من الحمض النووي لها وظيفة محددة للقيام بها في الجسم. تحدد بعض الجينات سمات مثل لون العين أو الطول، بينما تشارك جينات أخرى في صحتنا.

- لدينا جميعًا اختلافات في جيناتنا تجعلنا مختلفين عن بعضنا البعض. معظم هذه الاختلافات لا تغير الطريقة التي تعمل بها جيناتنا. ومع ذلك، فإن بعض الاختلافات تمنع الجين من العمل بشكل صحيح. يُسمى هذا النوع من الاختلاف بالمتغير المسبب للمرض أو الطفرة.

لماذا يؤدي وجود هذا المتغير المسبب للمرض إلى زيادة خطر الإصابة بالسرطان؟

- وظيفة جين *MSH2* هي منع السرطان. ويسمى الجين الكابت للورم. *MSH2* هو نوع من الجينات الكابتة للورم يُعرف باسم جين إصلاح عدم تطابق الحمض النووي. عندما تعمل الجينات الكابتة للورم بشكل صحيح، فإنها تساعد على الوقاية من السرطان عن طريق التحكم في نمو الخلايا وانقسامها.
- الأشخاص الذين يولدون ولديهم المتغير المسبب للمرض لجين *MSH2* يكون لديهم نسخة عاملة واحدة فقط من جين *MSH2*، لذا فإن خطر إصابتهم بالسرطان تكون أعلى من المتوسط.

ما هي مخاطر السرطان المرتبطة بهذا المتغير المسبب للمرض؟

- الأشخاص المولودون بمتغير ممرض *MSH2* (الذين يعانون من متلازمة لينش) لديهم مخاطر أعلى للإصابة بأنواع معينة من السرطان المبينة في الجدول أدناه.

الجدول: **خطر الإصابة بالسرطان مدى الحياة (فرصة الإصابة بالسرطان في أي وقت خلال الحياة)**

	الأشخاص الذين ليس لديهم المتغير المسبب للمرض	الأشخاص الذين لديهم المتغير المسبب للمرض *MSH2*
سرطان القولون	4.2%	33-52%*
سرطان بطانة الرحم (الرحم).	3.1%	21-57%
سرطان المعدة	0.8%	0.2-9%
سرطان المبيض	1.1%	8-38%
سرطان القنوات الصفراوية	غير متوفر	0.02-1.7%
سرطان حوض الكلى و/أو الحالب	غير متوفر	2.2-28%
سرطان المثانة	2.3%	4.4-12.8%
سرطان الأمعاء الدقيقة	0.3%	1.1-10%
سرطان الدماغ / الجهاز العصبي المركزي	0.5%	2.5-7.7%
سرطان البنكرياس	1.7%	0.5-1.6%
البروستات	12.6%	3.9-23.8%

التقييم الوراثي / العائلي للمخاطر العالية للشبكة الوطنية الشاملة للسرطان: المبادئ التوجيهية للقولون والمستقيم، الإصدار 1.2023
*تعتمد هذه المخاطر على الأشخاص الذين لم يخضعوا لفحص منتظم أو علاجات أخرى مثل الجراحة لتقليل المخاطر أو كلاهما.

- عُرضت الأرقام أعلاه كنطاق. وذلك لأنه ليس كل العائلات/الأفراد لديهم نفس الدرجة من المخاطر. قد تتأثر المخاطر بالعوامل البيئية، ونمط الحياة، والتاريخ الطبي الشخصي، وتاريخ السرطان العائلي، وعوامل وراثية أخرى أو غير معروفة.

قد تكون بعض العائلات أيضًا أكثر عرضة للإصابة بأنواع معينة من أورام الجلد، مثل الأورام الدهنية.

- الأشخاص الذين يولدون بمتغير مسبب للمرض *MSH2* لديهم أيضًا خطر أكبر للإصابة بالسلائل السابقة للسرطان في القولون، والتي تسمى الأورام الغدية. الورم الغدي هو نمو ما قبل السرطان، وإذا لم تتم إزالته فإنه يمكن أن يتحول إلى سرطان القولون.

هل من الممكن علاج المتغير المسبب للمرض؟

للأسف، ليس من الممكن حتى الآن إصلاح المتغير المسبب للمرض في جين *MSH2*. ومع ذلك، فمن الممكن تغيير الرعاية الطبية الخاصة بك وأشياء معينة في نمط حياتك. سيعمل مقدم الخدمة معك لمناقشة هذه الخيارات وإنشاء خطة رعاية طبية مناسبة لك.

ما هي توصيات الرعاية الطبية؟

تنقسم توصيات الرعاية الطبية للأشخاص المصابين بالمتغير المسبب للمرض لجين *MSH2* إلى ثلاث فئات:
المراقبة والجراحة و **الأدوية**.

المراقبة:

الغرض من المراقبة (يشار إليها أيضًا باسم "الفحص") هو تشخيص السرطان في مرحلة مبكرة قدر الإمكان. وعلى الرغم من أن العلماء والأطباء لا يستطيعون منع تطور السرطان، إلا أن الاكتشاف المبكر مهم. عندما يتم اكتشاف السرطان في وقت مبكر، فمن المرجح أن يتم علاجه بنجاح. هناك طرق مراقبة جيدة جدًا بالنسبة لبعض أنواع السرطان، ولكن ليس لجميعها .

يوضح الجدول أدناه توصيات المراقبة للأفراد الذين لديهم متغير مسبب للمرض لجين *MSH2* (مقتبس من التقييم الجيني / العائلي عالي المخاطر للشبكة

الشاملة للسرطان الوطنية: المبادئ التوجيهية للقولون والمستقيم، الإصدار 1.2023). *يرجى ملاحظة أن هذه هي المبادئ التوجيهية العامة. قد تختلف المبادئ التوجيهية المحددة للمرضى الأفراد والعائلات.*

نوع السرطان	توصيات المراقبة
سرطان القولون	تنظير القولون بدءًا من سن 20 إلى 25 عامًا (أو قبل ذلك بناءً على تاريخ العائلة)؛ يُكرر كل 1-2 سنوات.
سرطان بطانة الرحم (الرحم).	لا توجد فائدة مثبتة للفحص. ضعي بعين الاعتبار أخذ عينة من بطانة الرحم كل 1-2 سنوات بدءًا من سن 30-35. الاستجابة السريعة للأعراض (مثل النزيف غير الطبيعي)
سرطانات المعدة والجهاز الهضمي العلوي (الأمعاء الدقيقة).	بناءً على تاريخ العائلة، فكر في إجراء التنظير العلوي كل 2-4 سنوات، بدءًا من سن 30-40.
سرطان المبيض	لا توجد فائدة مثبتة للفحص. متابعة قريبة مع طبيب أمراض النساء.. الاستجابة السريعة للأعراض (مثل الانتفاخ). بالنسبة للمرضى الذين لم يخضعوا لجراحة المبيض للحد من المخاطر، فكر في إجراء الموجات فوق الصوتية عبر المهبل واختبار الدم CA-125.
سرطان الظهارة البولية	بناءً على تاريخ العائلة، فكر في إجراء تحليل بول سنويًا بدءًا من سن 30-35 عامًا.
سرطان الجهاز العصبي المركزي	التثقيف بشأن علامات وأعراض السرطان العصبي مع الاستجابة السريعة للأعراض.
سرطان البنكرياس	عندما يكون ذلك ممكنًا، ناقش إرشادات فحص سرطان البنكرياس مع مقدم الرعاية الصحية الخاص بك بدءًا من سن 50 عامًا (أو قبل ذلك بناءً على تاريخ العائلة).
سرطان البروستات	بناءً على تاريخ العائلة، ابدأ في اتخاذ القرار المشترك بشأن فحص سرطان البروستات في سن الأربعين وفكر في إجراء الفحص على فترات سنوية بدلاً من كل عامين.
أورام الجلد	فكر في فحص الجلد كل سنة إلى سنتين مع مقدم رعاية صحية ماهر في تحديد المظاهر الجلدية المرتبطة بمرض لينش. العمر المناسب لبدء المراقبة غير مؤكد ويمكن تخصيصه بشكل فردي.

خيارات الجراحة للحد من المخاطر:

الهدف من جراحة تقليل المخاطر هو تقليل خطر الإصابة بالسرطان عن طريق إزالة الأنسجة السليمة قبل تطور السرطان. وهذا ما يسمى أيضًا بالجراحة الوقائية. لا تقضي الجراحة التي تقلل من المخاطر على فرصة الإصابة بالسرطان، ولكنها تقلل احتمالية الإصابة بالسرطان إلى حد كبير.

- **استئصال الرحم:** تقوم هذه الجراحة بإزالة الرحم لتقليل خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم. يجب مناقشة عملية استئصال الرحم مع جميع المرضى الذين يحملون متغيرًا مسببًا للمرض *MSH2*. أولئك الذين يخططون لإنجاب الأطفال قد يفكرون في هذه الجراحة عند الانتهاء من إنجاب الأطفال.

- **الاستئصال الثنائي لقناتي فالوب والمبيضين لتقليل المخاطر (RRBSO):** تزيل هذه الجراحة المبيضين وقناتي فالوب لتقليل خطر الإصابة بسرطان المبيض. يجب أن يكون توقيت RRBSO فرديًا بناءً على ما إذا كان الإنجاب كاملاً، والتاريخ الطبي الشخصي، والتاريخ العائلي. وحتى بعد إجراء الاستئصال الثنائي لقناتي فالوب والمبيضين (RRBSO) لتقليل المخاطر، لا يزال هناك خطر ضئيل (1%-5%) للإصابة بسرطان نادر يسمى السرطان البريتوني الأولي (سرطان بطانة البطن والذي يكون مثل سرطان المبيض).

- **استئصال القولون:** تقوم هذه الجراحة بإزالة القولون بالكامل أو جزء منه (الأمعاء الغليظة) لتقليل خطر الإصابة بسرطان القولون عادة ما يكون استئصال القولون ضروريًا عندما يصاب الشخص بعدد كبير من الأورام الحميدة التي لا يمكن إدارتها من خلال تنظير القولون وحده. يعتمد توقيت استئصال القولون على العمر وعدد الأورام الحميدة وعوامل أخرى. قد يوصى أيضًا بهذه الجراحة للمرضى الذين أصيبوا بسرطان القولون والذين يعانون من متلازمة لينش. هناك أنواع مختلفة من الإجراءات لإزالة القولون أو المستقيم أو كلاهما والتي يجب مناقشتها مع طبيب الجهاز الهضمي والجراح المدربين بشكل خاص. معظم عمليات استئصال القولون لا تتطلب كيسًا خارجيًا دائمًا.

الأدوية (الوقاية الكيماوية):

في بعض الحالات، يمكن وصف الدواء لتقليل فرصة الإصابة بالسرطان.

- **الأسبرين:** تظهر الأبحاث أن الأسبرين قد يقلل من فرصة الإصابة بسرطان القولون لدى الأشخاص المصابين بمتلازمة لينش. ومع ذلك، لا يزال هناك الكثير مما يمكن تعلمه حول استخدام الأسبرين لدى الأشخاص المصابين بمتلازمة لينش، وقد يكون مناسبًا لك أو غير مناسبًا. **إن استخدام الأسبرين ليس مناسبًا للجميع ولا ينبغي تناوله دون التحدث إلى مقدمي الرعاية الصحية أولاً.**

من الذي يجب أن أقابله من أجل الحصول على الرعاية الطبية؟

من المهم العثور على مقدمي رعاية صحية تثق بهم للحصول على رعاية متابعة طويلة الأمد. قد يتمكن مقدمو الرعاية الأولية لديك من تقديم بعض هذه الرعاية. في بعض الحالات، قد تحتاج إلى رؤية مقدمي خدمات طبية مدربين خصيصًا. يسعدنا أن نقدم لك الإحالات إلى المتخصصين في Mass General حسب الحاجة.

كيف يمكنني أن أعيش نمط حياة صحي لتقليل خطر الإصابة بالسرطان؟

يجب على الجميع اتباع أسلوب حياة صحي، ولكن هذا قد يكون أكثر أهمية بالنسبة لشخص أكثر عرضة للإصابة بالسرطان. وفقًا لجمعية السرطان الأمريكية، يتضمن نمط الحياة الصحي ما يلي:

- تجنب التبغ.
- الحفاظ على وزن صحي.
- المشاركة في النشاط البدني بانتظام.
- الحفاظ على نظام غذائي صحي مع الكثير من الفواكه والخضروات.
- الحد من تناول الكحول، ما لا يزيد عن 1-2 مشروب كحولي يوميًا.
- حماية بشرتك وعينيك من الشمس.
- معرفة جسمك وتاريخك الطبي وتاريخ عائلتك والمخاطر التي تتعرض لها.
- إجراء فحوصات منتظمة واختبارات فحص السرطان.

ما هي احتمالات أن يكون لدى أفراد عائلتي أيضًا المتغير المسبب للمرض؟

- **أطفالك:** كل طفل لديه فرصة بنسبة 50% لوراثة النسخة الطبيعية (العاملة) من جين *MSH2* وفرصة بنسبة 50% لوراثة المتغير المسبب للمرض لجين *MSH2* (النسخة غير العاملة). لا ترتبط المتغيرات المسببة للأمراض لجين *MSH2* بسرطانات الأطفال ولن تغير خطة الرعاية الطبية للشخص حتى سن 20-25 عامًا. لذلك، لا ينصح باختبار الأطفال (القصر، الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا) بحثًا عن المتغيرات المسببة للأمراض لجين *2MSH*.
    - في حالات نادرة جدًا، عندما يحمل كلا الوالدين متغيرًا مسببًا للمرض *MSH2*، قد يرث الطفل مرضًا يسمى نقص إصلاح عدم التطابق البنائي (CMMRD). يرجى الاتصال بمستشارك الوراثي إذا كانت لديك أسئلة أو مخاوف بشأن CMMRD.

- **إخوتك وأقاربك الآخرين:** في معظم الحالات، يكون لدى إخوة وأخوات الشخص المصاب بمتغير مسبب للأمراض لجين *MSH2* فرصة بنسبة 50% للإصابة بنفس المتغير المسبب للمرض. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون أفراد الأسرة الآخرون (مثل الوالدين وأبناء العم والعمات والأعمام) معرضين أيضًا لخطر الإصابة بالمتغير المسبب للمرض.

- **التخطيط للعائلة:** قد يكون لدى الأشخاص المصابين بمتغيرات مسببة للأمراض لجين *MSH2* مخاوف بشأن انتقال المتغير المسبب للمرض لجين *MSH2* إلى الأطفال. هناك خيارات إنجابية يمكن استخدامها لتقليل فرصة انتقال المتغير المسبب للمرض لجين *MSH2* إلى الأطفال. إذا كنت مهتمًا بمعرفة المزيد عن هذه الخيارات، فيرجى الاتصال بمستشار الجينات الخاص بك للحصول على إحالة.

ستقدم الرسالة التي تلقيتها من مستشارك الوراثي توصيات أكثر تحديدًا حول أي الأقارب مرشحون للاختبار الجيني. ومع ذلك، فلا تتردد في الاتصال بنا إذا كانت لديك أي أسئلة أخرى.

أين يمكنني العثور على معلومات إضافية؟

لا تتردد في الاتصال بنا إذا كان لديك أي أسئلة أو إذا كنت ترغب في الحصول على موارد إضافية. يجد بعض الناس أنه من المفيد التحدث مع أشخاص آخرين مصابين بالمتغيرات المسببة للأمراض لجين *MSH2* ممن لديهم مخاوف مماثلة. سنكون سعداء بترتيب ذلك لك إذا كنت مهتمًا.

فيما يلي قائمة بمصادر المعلومات الإضافية:

Center for Cancer Risk Assessment
مركز تقييم مخاطر السرطان
Mass General Cancer Center
مركز Mass General للسرطان
www.massgeneral.org/ccra
(617) 724-1971

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

Lynch Syndrome International
https://rarediseases.org/non-member-patient/lynch-syndrome-
AliveAndKickn
Haworth, NJ 07641
aliveandkickn.org

معجم مصطلحات علم الوراثة السرطانية:

- **الخلية:** الوحدة الهيكلية والوظيفية الأساسية لأي كائن حي. كل خلية عبارة عن حاوية صغيرة من المواد الكيميائية والماء ملفوفة بغشاء. يتكون جسم الإنسان من 100 تريليون خلية تشكل جميع أجزاء الجسم من الأعضاء والعظام والدم.

- **الحمض النووي:** الحمض النووي، أو DNA، هو المادة الوراثية التي تنتقل من الوالدين إلى الطفل، والتي تعطي التعليمات حول كيفية تطور أجسامنا ونموها وعملها بشكل يومي.

- **الكشف المبكر:** عملية اكتشاف السرطان عندما تبدأ للتو في التطور.

- **الجين:** الجين هو قطعة صغيرة من الحمض النووي تعطي تعليمات لصفة معينة.

- **السمة الموروثة:** شخصية أو ميزة تنتقل من أحد الوالدين إلى الطفل.

- **خطر الإصابة بالسرطان مدى الحياة:** احتمالية إصابة الشخص بالسرطان في حياته. يتم تعريف هذا أحيانًا على أنه فرصة الإصابة بالسرطان في سن 75 أو 80 عامًا.

- **المتغير المسبب للمرض:** تغير في الجين يمنعه من العمل بشكل صحيح. وتسمى أيضا الطفرة.

- **جراحة تقليل المخاطر:** عملية جراحية لإزالة الأنسجة أو الأعضاء السليمة قبل تطور السرطان. وهذا ما يسمى أيضًا بالجراحة الوقائية.

- **المراقبة:** اختبارات الفحص أو الإجراءات للبحث عن العلامات المبكرة لتطور السرطان أو عودة السرطان (تكراره).

- **المتلازمة:** مجموعة من العلامات والأعراض التي تظهر معًا وتميز المرض أو الحالة الطبية.

- **الجين الكابح للورم:** عندما تعمل الجينات الكابتة للورم بشكل صحيح، فإنها تمنع تطور السرطان عن طريق التحكم في نمو الخلايا.
  - جينات إصلاح عدم التطابق (MMR) هناك العديد من الجينات الكابتة للأورام وجينات MMR هي نوع واحد فقط منها. فعندما ينشأ حمض نووي جديد في الخلية تساعد جينات MMR في تنقيح خطوط الحمض النووي الجديد لاكتشاف الأخطاء وإصلاحها.