

# سندروم لینچ (سرطان کولون غیر پولیپی ارثی): استراتژی‌های تشخیص و مراقبت

محمد حسن جوکار<sup>۱</sup>، سیما صدیقی<sup>۲\*</sup>، ملیحه مرادزاده<sup>۳\*</sup>

## مقاله مروری

**مقدمه:** سرطان کولورکتال غیرپولیپوز ارثی (سندروم لینچ، HNPCC) یک بیماری ژنتیکی اتوزومال غالب است. این بیماری به وسیله جهش در یکی از ۴ ژن سیستم ترمیم عدم تطابق DNA ایجاد می‌شود و خطر سرطان‌های زیادی از جمله سرطان رحم و سرطان کولون را افزایش می‌دهد. شیوع این بیماری در کل جمعیت در حدود ۱ در ۵۰۰ و عامل ۳-۲٪ سرطان‌های کولورکتال می‌باشد. سندروم لینچ در ۲ مرحله تشخیص داده می‌شود: ۱- فرد مشکوک به بیماری باشد (به خاطر بروز غیرمعمول سرطان در سنین جوانی یک بیمار)، و ۲- شواهدی از نقص ترمیم عدم تطابق در بافت تومور دیده شود (عدم ثبوت میکرو ماهواره). تشخیص با تعیین جهش پاتوژن در این بیماران تایید می‌شود و زمینه‌ای برای تست‌های پیشگویی کننده اعضای دیگر خانواده را فراهم می‌سازد. ارزیابی تشخیص سندروم لینچ با مشاوره ژنتیکی مناسب انجام می‌شود. مراقبت کولونوسکوپی سیستمی در این بیماران منجر به تشخیص سرطان کولون در سنین پایین قبل از بروز علائم بالینی و کاهش ریسک سرطان می‌شود.

**نتیجه گیری:** با وجود اینکه مطالعات زیادی انجام گرفته است اما هنوز مزیت استراتژی مراقبت شخصی مربوط به هر بیمار مشخص نیست. تا زمان مشخص شدن این استراتژی، بیماران سندروم لینچ و حاملین سالم با جهش‌های مربوطه بایستی به وسیله کولونوسکوپی سالیانه و آزمایشات ژنیکولوژی سالیانه (برای زنان) تحت نظر باشند.

**واژه‌های کلیدی:** سندروم لینچ، سرطان کولون غیر پولیپی ارثی، استراتژی تشخیص

**ارجاع:** جوکار محمدحسن، صدیقی سیما، مرادزاده ملیحه. سندروم لینچ (سرطان کولون غیرپولیپی ارثی): استراتژی‌های تشخیص و مراقبت.

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۲): ۳۴۵۳-۶۱.

۱ و ۲- گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات روماتولوژی گلستان، بیمارستان صیاد شیرازی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

۳- پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات روماتولوژی گلستان، بیمارستان صیاد شیرازی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

\* (نویسندگان مسئول): تلفن: ۰۱۷-۳۲۲۳۹۷۹۱، پست الکترونیکی: Moradzadeh63@yahoo.com، صندوق پستی: ۴۹۱۷۸۶۷۴۳۹

simasedighy@yahoo.com

## مقدمه

در سال ۱۹۸۵ لینچ خانواده‌ای را با استعداد ابتلا به سرطان کولون، دوازدهه و معده یافت که برخلاف پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی و پولیپوز مرتبط با ژن *MYH* فاقد پولیپ کولون بودند به همین خاطر این سندروم "سرطان ارثی کولون غیر پولیپی" (۱،۲) و بیماران با معیارهای آمستردام "سندروم لینچ" نام گرفتند (جدول ۱) (۳-۵). با وجود مطالعات زیاد در این زمینه، اما هنوز مزیت استراتژی مراقبت شخصی مربوط به هر بیمار مشخص نیست. بنابراین ما بر آن شدیم در این مقاله مروری تمامی مقالات با عبارت‌های "سندروم لینچ" یا "سرطان کولون غیرپولیپی ارثی" و "مراقبت" در اسکوپوس (<http://www.scopus.com>) و \_\_\_\_\_ دلاین (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) را بررسی کنیم. این سندروم دارای وراثت اتوزومال غالب می‌باشد و آزمایش‌های پیشگیرانه ژنتیکی برای اعضای خانواده افراد مبتلا صورت می‌گیرد (۶). ۴ ژن ترمیم کننده عدم تطابق (*DNAMSH6, PMS2*) (*MLH1 MSH2*) در خانواده‌های مبتلا به HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colorectal cancer) دچار جهش می‌شوند. البته خانواده‌هایی هم وجود دارند که با وجود استعداد ژنتیکی ابتلا به سرطان کولون، هیچ نقصی در سیستم ترمیم عدم تطابق DNA (MMR) آن‌ها وجود ندارد. به همین خاطر بعدها معیارهای اصلاح شده بتسدا برای شناسایی افراد مبتلا به

سرطان کولون در معرض خطر بالای ابتلا به سندروم لینچ جایگزین معیارهای آمستردام قرار گرفت (جدول ۲) (۸، ۷). در افراد با معیارهای آمستردام II یا معیارهای بازبینی شده بتسدا، آنالیز بافت تومور یکی از اعضای خانواده مبتلا ممکن است انجام شود. به‌طور اولیه این بررسی ممکن است با استفاده از تکنیک ایمونوهیستوشیمی یا بررسی ناپایداری میکروماهواره‌ای صورت گیرد. ژن‌های ترمیم کننده عدم تطابق در بافت تومور بیان می‌شوند، و محصول پروتئینی آن‌ها را می‌توان با ایمونوهیستوشیمی، مورد شناسایی قرار داد. علاوه بر جهش ارثی ژن، در صورت وجود جهش سوماتیک نسخه دیگر ژن در بافت تومور (باعث عدم بیان پروتئین می‌شود) استفاده از ایمونوهیستوشیمی را ناکارآمد می‌نماید. در این موارد به‌طور جایگزین، تومور ممکن است برای وجود ناپایداری میکروماهواره از طریق پانلی از پرایمرهای میکروماهواره توسط واکنش PCR بررسی شود (۹-۱۱). بیش از ۱۵ درصد سرطان‌های اسپورادیک کولون به دلیل متیلاسیون پرموتر ژن *MLH1* در طول تومورزایی دارای ناپایداری میکروماهواره هستند. پرایمرهای حساس به متیلاسیون ممکن است در واکنش PCR به‌منظور شناسایی علت عدم بیان ژن *MLH1* یا ناپایداری میکروماهواره در این تومورها استفاده شود. این تومورها به‌طور ویژه دارای جهش ژن *BRAF* هستند، که در سندروم لینچ مشاهده نمی‌شود (۱۲).

## جدول ۱: معیارهای آمستردام II

- حداقل باید سه تا از بستگان مبتلا به سرطان کولون یا یک سرطان مرتبط با سندروم لینچ (اندومتر، روده کوچک، حالب یا لگنچه کلیوی) وجود داشته باشد.
- یکی از بستگان باید نسبت درجه اول با دوتای دیگر داشته باشد.
- حداقل دو نسل باید مبتلا باشند.
- حداقل یک تومور باید قبل از سن ۵۰ سالگی تشخیص داده شود.
- FAP باید در بیماران با سرطان کولون رد شود.
- تومورها باید توسط آزمایشات پاتولوژی مورد بررسی قرار گیرند.

- سرطان کولون باید در بیماران زیر ۵۰ سال تشخیص داده شود.
  - حضور همزمان یا غیرهمزمان سرطان کولون یا دیگر تومورهای مرتبط با سندروم لینچ صرف نظر از سن بیمار.
  - سرطان‌های کولون با بافت شناسی مطرح کننده ناپایداری میکروماهواره در بیمار کمتر از ۶۰ سال سن.
  - بیمار با سرطان کولون با دو یا چند خویشاوند درجه اول با تومورهای مرتبط با سندروم لینچ تشخیص داده شده در سن کمتر از ۵۰ سال.
- بیمار با سرطان کولون با یک یا چند خویشاوند درجه اول یا درجه دوم با تومورهای مرتبط با سندروم لینچ صرف نظر از سن بیمار. تومورهای مرتبط با سندروم لینچ شامل: سرطان کولون، اندومتر، معده، تخمدان، پانکراس، رحم، لگنچه کلیوی، مجاری صفراوی، روده کوچک، و سرطان‌های مغز، آدنوم‌های غدد سباسه و کراتوآکانتوماها می‌باشد.

### نمای بالینی

با سرطان‌های اسپورادیک کولون با همان مرحله می‌باشند. این بیماران هم‌چنین ممکن است در پاسخ به شیمی‌درمانی نیز تفاوت داشته باشند. شواهدی وجود دارد که سرطان‌ها در افراد با سندروم لینچ یا موارد تک‌گیر با ناپایداری میکروماهواره به درمان با ۵-فلورویوراسیل (5FU) پاسخ نمی‌دهند. مطالعات آزمایشگاهی مطرح می‌کنند که سلول‌های سرطان کولون با نقص در MMR به شیمی‌درمانی بر پایه 5FU پاسخ نمی‌دهند. هم‌چنین اکثر مطالعات بالینی نشان می‌دهند که هیچ مزایایی در درمان با 5FU در سرطان‌های کولون با ناپایداری میکروماهواره وجود ندارد (۱۸). سرطان اندومتر در بین زنان با سندروم لینچ شایع می‌باشد و ممکن است در افراد خاصی با جهش‌های *MSH6* شیوع بالاتری داشته باشد. خطر توسعه سرطان اندومتر در طول حیات فرد تقریباً بین ۲۷ تا ۷۱ درصد است. این میزان برای سرطان تخمدان ۳ تا ۱۳ درصد تخمین زده شده است (۱۴). خطر ابتلا به سرطان معده بین ۲ تا ۱۳ درصد تعیین شده است. خطر ابتلا به سرطان روده کوچک در طول حیات فرد بین ۴ تا ۷ درصد برآورد شده است. خطر بروز سرطان‌های مجاری و کیسه صفراوی نیز در این بیماران حدود ۲ درصد است. نسبت کوچکی از افراد با سندروم لینچ دارای تومورهای جلدی ویژه‌ای با کراتوآکانتوما می‌باشد که سباسه به‌خصوص در نواحی در معرض نور و آدنوم غدد سباسه می‌باشند. این تومورها غالباً در صورت ایجاد می‌شوند. ارتباط تومورهای پوست با سرطان کولون، سندروم مویر-تور نامیده می‌شود (۱۳).

بر خلاف پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی، سندروم لینچ خصوصیات بالینی منحصر به فردی ندارد. این سندروم در ارتباط با ایجاد سرطان‌های کولون، اندومتر، تخمدان، معده، مجاری کلیوی، مغز، روده کوچک و مجاری صفراوی می‌باشد (جدول ۳). در گذشته ارتباط سرطان کولون و تومورهای مغزی سندروم تورکوت نامیده شده است. افراد مبتلا ممکن است آدنوم غدد سباسه یا کراتوآکانتوما را در پوست بروز نمایند (۱۶-۱۳). میانگین سن تظاهر سرطان کولون در سندروم لینچ حدود ۴۴ سال تخمین زده شده است. سرطان‌های کولون در سندروم لینچ در سنین کمتر از ۲۵ سال متداول نمی‌باشد. این افراد بیشتر سرطان‌های طرف راست، که در نزدیکی انحنای طحال، بر خلاف سرطان‌های اسپورادیک کولون که غالباً در طرف چپ بدن و دور از انحنای طحال ایجاد می‌شوند، را بروز می‌دهند. شواهدی از شیوع بالای سرطان در طول مدت پایش کولونوسکوپی وجود دارد. شواهد نشان می‌دهد که سرطان کولون در افراد با سندروم لینچ، سریعتر از سرطان تک‌گیر (اسپورادیک) بروز می‌یابد. بنابراین اختلال در فرایند ترمیم عدم تطابق، جهش‌های مسئول سرطان کولون با سرعت بیشتری تجمع می‌یابد. خطر تظاهر سرطان کولون در طول حیات مردان بین ۲۸ تا ۷۵ درصد، و در زنان بین ۲۴ تا ۵۲ درصد تخمین زده شده است (۱۷). سرطان‌های کولون در سندروم لینچ و سرطان‌های اسپورادیک کولون همراه با اختلال در فرایند ترمیم عدم تطابق، ظاهراً دارای بقای پنج ساله بهبود یافته در مقایسه

جدول ۳: توزیع تومور و خطر وقوع برای بیماران HNPCC اطلاعات کلی برای همه ژن‌های MMR

خطر در زنان	خطر در مردان	تومور
۳۲-۵۹٪	۳۴-۷۳٪	سرطان کولورکتال
۳۹-۵۰٪	-	سرطان رحم
۷-۸٪	-	سرطان تخمدان
۱-۶٪		سرطان معده
۲-۸٪		سرطان لگنچه/حالب کلیه
۱-۴٪		سرطان مجرای صفراوی
۱-۴٪		سرطان روده کوچک
تقریباً ۲٪		CNS تومورهای
تقریباً ۴٪		سرطان پانکراس
وابسته به ژن مبتلا		تومورهای غدد سباسه (سندروم مویر-تور)

### پاتولوژی مولکولی

درصد بالایی از افراد با سندروم لینچ به سرطان مبتلا می‌شوند. این شرایط هتروژن بوده و در هر خانواده یکی از چهار ژن مختلف ترمیم عدم تطابق DNA دچار جهش شده است. این تغییرات باعث به ارث رسیدن یک ژن نرمال و یک ژن جهش یافته می‌شود. در صورتیکه جهش سوماتیک در یک نسخه از ژن رخ دهد، باعث نقص در فرایند ترمیم عدم تطابق DNA در یک سلول منفرد می‌شود. اختلال در مسیر ترمیم عدم تطابق DNA، فی نفسه باعث تجمع تعداد بیشماری عدم تطابق در طول تکثیر DNA خواهد شد (۲۱-۱۹). تومورهای افراد با سندروم لینچ دارای تغییرات ویژه‌ای در DNA خود هستند. این ویژگی به‌عنوان ناپایداری میکروماهواره شناخته می‌شود. این تغییرات به سادگی می‌تواند در تومورهای این افراد شناسایی شود، و امکان تشخیص خانواده‌های با سندروم لینچ را فراهم آورد. در این خانواده‌ها احتمال تولد یک فرزند مبتلا به سندروم لینچ ۵۰ درصد است، و هیچ تفاوتی بین جنس مذکر و مونث وجود ندارد. نسبت کوچکی از افراد با سندروم لینچ به دلیل یک جهش جدید مبتلا می‌شوند. سندروم لینچ تقریباً ۲ درصد از سرطان‌های کولون را به خود اختصاص می‌دهد. اگرچه اثر موسس در برخی از جمعیت‌هایی مانند فنلاند باعث ایجاد نسبت بالاتری می‌شود. حدود ۱۵ درصد از سرطان‌های اسپورادیک کولون (غیرفامیلی) نیز دارای نقص در فرایند ترمیم عدم تطابق DNA و ناپایداری میکروماهواره هستند. اما در این

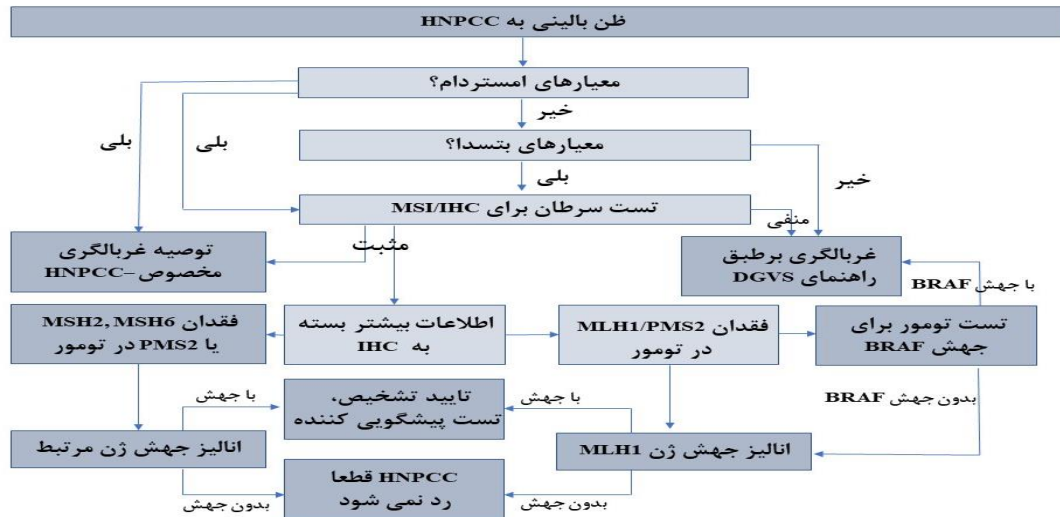
افراد اختلالات موجود ناشی از تغییرات اپی ژنتیک به‌دلیل متیلاسیون پروموتور یک ژن ترمیم کننده عدم تطابق DNA به نام *MLH1* در طول توموروزن می‌باشد، که از رونویسی ژن جلوگیری می‌نماید. در این موارد وراثت نقشی ندارد (۲۵-۲۲).

### آزمایش پاتولوژی مولکولی و ژنتیک

در خانواده‌ها یا افراد مشکوک به سندروم لینچ که دارای ناپایداری میکروماهواره یا عدم بیان محصولات ژن‌های ترمیم‌کننده DNA هستند، ممکن است آزمایش مولکولی به‌منظور بررسی ژن‌های ترمیم کننده عدم تطابق DNA صورت گیرد. ژن مناسب برای بررسی، می‌تواند از طریق فقدان بیان محصولات آن در بررسی ایمونوهیستوشیمی انتخاب شود. به خاطر بروز پروتئین‌های تغییر یافته بروی سطح سلولی، ترمیم در سلول‌های سرطانی تضعیف می‌شود و این باعث پاسخ ایمنی نسبت به سلول‌های توموری می‌شود و فرمی از انفیلتراسیون لیمفوساتیک در بافت تومور ایجاد می‌کند. هر خانواده با سندروم لینچ دارای یک جهش منحصر به فرد در ژن‌های ترمیم کننده عدم تطابق در سلول‌های رده زایای خود است. در خانواده‌هایی که جهش مسئول بیماری شناسایی شده است، افراد در خطر ممکن است تحت بررسی پیشگیرانه ژنتیکی برای شناسایی ناهنجاری ارثی قرار گیرند. این فرایند مشاوره ژنتیکی را قبل از انجام آزمایش مولکولی می‌طلبد. افراد در خطر، شانس ۵۰ درصدی (۱/۲) وراثت جهش را دارند. در نسبتی از خانواده‌های با سندروم لینچ مبتلا به سرطان‌های همراه با

خانواده‌ها هنوز به پایش مداوم نیاز دارند و در صورتی که نتوان آن‌ها را در غیاب جهش مستثنی کرد، افراد در خطر همانند افراد مبتلا به سندروم لینچ درمان می‌شوند (شکل ۱) (۱۲).

ناپایداری میکروماهواره، یا عدم بیان ژن‌های ترمیم کننده عدم تطابق، ممکن است شناسایی تغییرات ژنتیکی سلول‌های رده زایا با استفاده از تکنولوژی‌های روتین وجود نداشته باشد. این



شکل ۱: الگوریتم تشخیص HNPCC

### مراقبت بالینی

افراد با سندروم لینچ یا در خطر ابتلای به این سندروم، باید به‌طور منظم به‌منظور کاهش خطر بروز سرطان یا مرگ ناشی از سرطان‌های مرتبط با سندروم لینچ، پایش شوند (۲۶). داده‌های فراوانی مبنی بر شناسایی سرطان کولون در مراحل ابتدایی‌تر از طریق پایش کولونوسکوپی در سندروم لینچ در مقایسه با کنترل وجود دارد. یک مطالعه کنترل شده آینده‌نگر نشان می‌دهد که پایش مداوم باعث ۴۳٪ کاهش در بروز سرطان کولون می‌شود. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که کاهش مرگ و میر در ارتباط با پایش کولونوسکوپی می‌باشد. استفاده از تصویر برداری باند باریک در طول کولونوسکوپی نشان دهنده افزایش شناسایی آدنوماهای کوچک در سندروم لینچ می‌باشد (۲۲). خطر بروز سرطان کولون قبل از سن ۲۵ سالگی بسیار پایین است. توصیه شده است که پایش کولونوسکوپی باید هر ۱ تا ۲ سال از سن ۲۰ یا ۲۵ به بعد انجام شود. انتخاب حداکثر سن شروع پایش به سلامت عمومی بیمار وابسته است. به این دلیل که تبدیل آدنوم به کارسینوم در سندروم لینچ ممکن

است با سرعت بیشتری رخ دهد، تعداد پایش‌ها در مقایسه با سرطان‌های خانوادگی دیگر کولون بالاتر است. شروع پایش برای افراد با سرطان اندومتر در سنین بین ۳۰ تا ۳۵ سالگی با استفاده از ارزیابی‌های ژنیکولوژیک، سونوگرافی ترانس واژینال و سیتولوژی آسپیراسیون ممکن است باعث شناسایی ضایعات پیش سرطانی و سرطانی‌های ابتدایی شود. هیستریکتومی پیشگیرانه و سالپینگو-اوافورکتومی ممکن است گزینه‌ای برای زنان با سندروم لینچ بعد از تصمیم به عدم فرزنددار شدن باشد (۲۷-۲۹). خطر بروز سرطان معده، رحم، لگنچه، روده کوچک، مجرای صفراوی یا تومورهای مغزی در طول حیات فرد کمتر از ۱۰ درصد است. خطر بروز سرطان معده ممکن است در برخی کشورها بالاتر باشد. پایش سرطان معده در صورت وجود بیش از یک مورد مبتلا در خانواده، پایش از طریق گاستروئودونوسکوپی با برنامه زمانی هر یک تا دو سال، و شروع در ۳۰ تا ۳۵ سالگی پیشنهاد شده است. شواهد آینده نگری مبنی بر سودمندی پایش تومورهای مجاری کلیوی وجود ندارد (۲۶). در ۵۰٪ از خانواده‌های منطبق بر معیارهای امستردام

بروز سرطان در افراد حامل جهش ژنی شود. پیشگیری از طریق دارو درمانی امیدهایی را به وجود آورده است. یک مطالعه بزرگ تصادفی با عنوان برنامه پیشگیرانه آدنوم/ کارسینوم کولون (۲-CAPP)، روی تأثیر مصرف مداوم نشاسته و آسپیرین در مقاومت در بروز سرطان کولون در سندروم لینچ انجام و منتشر شده است. یک ارزیابی بالینی جدید به نام پیشگیری از تومورهای اندومتر (POET)، به منظور ارزیابی تأثیر دستگاه‌های آزادکننده پروژسترون در رحم، بر کاهش بروز سرطان اندومتر آغاز شده است.

### نتیجه‌گیری

سندروم لینچ یک سندروم با وراثت اتوزوم غالب می‌باشد که با بروز سرطان‌های کولون، اندومتر و برخی دیگر از سرطان‌ها مشخص می‌شود. این سندروم به علت جهش در یکی از ژن‌های ترمیم کننده جهش عدم تطابق مانند *MLH1*، *MSH2*، *MSH6* یا *PMS2* ایجاد می‌شود. آزمایشات مولکولی پیشگیرانه در خانواده‌های با سندروم لینچ که نقص ژنتیکی در آن‌ها شناسایی شده است، در دسترس می‌باشد. شواهد آینده‌نگری در مورد کاهش بروز سرطان کولون با استفاده از پایش کولونوسکوپی وجود دارد. تاکنون شواهد آینده‌نگری از کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان‌های اندومتر، معده و مجاری کلیوی با استفاده از پایش مداوم وجود ندارد. کلینیک‌های منطقه‌ای ژنتیک همراه با مراکز پذیرش و ثبت بیماران برای شناسایی اعضای خانواده‌های در معرض خطر و نیازمند به پایش مداوم، و سرویس مشاوره‌ای ژنتیک، ضروری است.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

هیچ شواهدی از ناپایداری میکروماهواره یا نقص در فرایند ترمیم عدم تطابق در بافت تومور وجود ندارد. مطالعات آینده‌نگر با استفاده از کولونوسکوپی نشان می‌دهد که اعضای چنین خانواده‌هایی خطر افزایش یافته‌ای از بروز نئوپلازی کولون دارند. اگر چه در طول پایش کولونوسکوپی، بروز سرطان‌های اینتروال (سرطان‌هایی که در بین پایش‌های دوره‌ای تظاهر می‌یابد)، همسان با سندروم لینچ مشخص نشده است. پیشنهاد شده است که این خانواده‌ها باید از سن ۲۵ سالگی، هر ۵ سال تحت بررسی کولونوسکوپی قرار گیرند. در صورت شناسایی آدنوم، فواصل بین پایش‌ها کاهش و تعداد آن‌ها افزایش می‌یابد. در مورد ضرورت انجام کولکتومی سگمنتال یا غیرکامل در افراد با سندروم لینچ بحث وجود دارد. این افراد در خطر افزایش یافته‌ای از بروز سرطان‌های غیرهمزمان قرار دارند، اما به دلیل نتیجه ضعیف کولکتومی نسبی سودمندی آن مورد سوال می‌باشد. گزینه‌های درمانی باید طبق شرایط هر بیمار به صورت مجزا مورد ارزیابی قرار گیرد. سرطان‌های با ناپایداری میکروماهواره به شیمی‌درمانی بر پایه 5FU پاسخ نمی‌دهند. بر پایه مطالعات به روز شده، نیاز به شیمی‌درمانی کمکی یا تسکینی باید برای هر بیمار به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد (۳۰). هنوز تعداد زیادی از افراد و خانواده‌های با سندروم لینچ تشخیص داده نمی‌شوند. سرطان کولون به علت پاسخ متفاوت تومورهای حامل ناپایداری میکروماهواره به شیمی‌درمان، بایستی بیشتر مورد بررسی قرار گیرد تا خانواده‌های با سندروم لینچ بیشتری تشخیص داده شوند. تکامل روش‌هایی مانند تصویربرداری با باند باریک صحت پایش کولونوسکوپی را افزایش داده است. همچنین مداخلات دارویی و رژیم‌های ممکن است در آینده باعث کاهش

## References:

- 1-Lynch HT, Schuelke GS, Kimberling WJ, Albano WA, Lynch JF, Biscione KA, et al. *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndromes I and II). II. Biomarker Studies*. Cancer 1985; 56(4): 939-51.
- 2- Rahner N, Steinke V. *Hereditary Cancer Syndromes*. Dtsch Ärztebl Int 2008; 105(41): 706-14.
- 3-Vasen HF, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)*. Dis Colon & Rectum 1991; 34(5): 424-5.
- 4-Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. *New Clinical Criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) Proposed by the International Collaborative Group on HNPCC*. Gastroenterol 1999; 116(6): 1453-6.
- 5-Coffin E, Dhooge M, Abou Ali E, Dermine S, Lavole J, Palmieri LJ, et al. *[Identification and Management of Patients with Lynch Syndrome]*. Presse Med 2019; 48(9): 904-14.
- 6-Hashemzadeh K, Jokar MH, Sedighi S, Moradzadeh M. *Therapeutic Potency of PI3K Pharmacological Inhibitors of Gastrointestinal Cancer*. Middle East J Digestive Dis 2019; 11(1): 5-16.
- 7-Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle Adl, Rüschoff J, et al. *Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability*. J Natl Cancer Inst 2004; 96(4): 261-8.
- 8-Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Srivastava S, Jass JR, et al. *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines*. J Natl Cancer Inst 1997; 89(23): 1758-62.
- 9-Peltomaki P, Aaltonen LA, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin J-P, Jarvinen H, et al. *Genetic Mapping of a Locus Predisposing to Human Colorectal Cancer*. Sci 1993; 260(5109): 810-2.
- 10-Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, et al. *Clues to the Pathogenesis of Familial Colorectal Cancer*. Sci 1993; 260(5109): 812-6.
- 11-Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al. *Mutations of a Muts Homolog in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*. Cell 1993; 75(6): 1215-25.
- 12-Moreira L, Balaguer F, Lindor N, De la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. *Identification of Lynch Syndrome among Patients with Colorectal Cancer*. JAMA 2012; 308(15): 1555-65.
- 13-Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. *The Risk of Extra-Colonic, Extra-Endometrial Cancer in the Lynch Syndrome*. International J Cancer 2008; 123(2): 444-9.
- 14-Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, et al. *Calculation of Risk of Colorectal and Endometrial Cancer among Patients with Lynch Syndrome*. Gastroenterology 2009; 137(5): 1621-7.
- 15-Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, et al. *Risk of Pancreatic Cancer in Families with Lynch Syndrome*. JAMA 2009; 302(16): 1790-5.
- 16-Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. *Cancer Risks Associated with Germline Mutations in MLH1, MSH2, And MSH6 Genes in Lynch Syndrome*. JAMA 2011; 305(22): 2304-10.
- 17-Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder C, Lynch J, Boland C. *Review of the Lynch Syndrome: History, Molecular Genetics, Screening ,Differential*

- Diagnosis, And Medicolegal Ramifications*. Clinical Genetics 2009; 76(1): 1-18.
- 18-Lamberti C, Mangold E, Pagenstecher C, Jungck M, Schwering D, Bollmann M, et al. *Frequency of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer among Unselected Patients with Colorectal Cancer in Germany*. Digestion 2006; 74(1): 58-67.
- 19-Alimirzaie S, Mohamadkhani A, Masoudi S, Sellars E, Boffetta P, Malekzadeh R, et al. *Mutations in Known and Novel Cancer Susceptibility Genes in Young Patients with Pancreatic Cancer*. Archives of Iranian Med 2018; 21(6): 228.
- 20-Mohamadkhani A. *Genetics and its Approach in the Diagnosis of Diseases with Familial History*. Govarehsh 2016; 21(4): 211-20.
- 21-Lorans M, Dow E, Macrae FA, Winship IM, Buchanan DD. *Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing*. Clinical Colorectal Cancer 2018; 17(2): e293-e305.
- 22-Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, et al. *Efficacy of Annual Colonoscopic Surveillance in Individuals with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2010; 8(2): 174-82.
- 23-Moradzadeh M, Roustazadeh A, Tabarraei A, Erfanian S, Sahebkar A. *Epigallocatechin-3-Gallate Enhances Differentiation of Acute Promyelocytic Leukemia Cells Via Inhibition of PML-Rar  $\alpha$  and HDAC1*. Phytotherapy Res 2018; 32(3): 471-9.
- 24-Moradzadeh M, Tabarraei A, Sadeghnia HR, Ghorbani A, Mohamadkhani A, Erfanian S, et al. *Kaempferol Increases Apoptosis in Human Acute Promyelocytic Leukemia Cells and Inhibits Multidrug Resistance Genes*. J Cellular Biochem 2018; 119(2): 2288-97.
- 25-Erfanian S, Moradzadeh M, Solhjoo K, Jahromi AS. *Data Describing the Association between Rs266729 Polymorphism Inadiponectin Promoter Gene and Type 2 Diabetes Mellitus*. Data in Brief 2016; 9: 1138-40.
- 26-Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. *Guidelines for the Clinical Management of Lynch Syndrome (Hereditary Non-Polyposis Cancer)*. J Med Genet 2007; 44(6): 353-62.
- 27-Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, et al. *The Outcome of Endometrial Carcinoma Surveillance by Ultrasound Scan in Women at Risk of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma and Familial Colorectal Carcinoma*. Cancer 2002; 94(6): 1708-12.
- 28-Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. *No Support for Endoscopic Surveillance for Gastric Cancer in Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*. Scandinavian J Gastroenterology 2002; 37(5): 574-7.
- 29-Auranen A, Joutsiniemi T. *A Systematic Review of Gynecological Cancer Surveillance in Women Belonging to Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) Families*. Acta Obstet Gynecol Scand 2011; 90(5): 437-44.
- 30-Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. *Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit From Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer*. N Engl J Med 2003; 349(3): 247-57.



## Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch Syndrome: Surveillance and Diagnostic strategies

Mohammad Hassan Jokar<sup>1</sup>, Sima Sedighi<sup>\*2</sup>, Maliheh Moradzadeh<sup>\*3</sup>

### Review Article

**Introduction:** Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) is an autosomal dominant genetic disease. The disease is caused by a mutation in one of four genes of the DNA mismatch repair system and increases the risk for various cancers, especially the uterine and colon cancers. The prevalence of this disease in the general population is about 1 in 500 and it causes about 2-3% of colorectal cancers. Lynch syndrome is diagnosed in two stages: 1) the person is suspected of having the disease (because a patient is unusually diagnosed with cancer at a young age), and 2) evidence of incomplete repair defect is seen in the tumor tissue (microsatellite instability). The detection of a pathogenic mutation confirms the diagnosis in these patients and enables predictive testing for other family members. Diagnostic evaluation of Lynch syndrome should be performed with appropriate genetic counseling. Systemic colonoscopy surveillance could identify colon cancers at an earlier stage before patients present clinical symptoms.

**Conclusion:** Although many studies have been done, but the benefits of an individualized, risk-adapted surveillance strategy are still unclear. Until this is identified, Lynch syndrome patients and healthy carriers with causative mutations should be monitored by annual colonoscopy and annual gynecological examination (for women).

**Keywords:** Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, Lynch syndrome, Diagnostic strategies.

**Citation:** Jokar M.H, Sedighi S, Moradzadeh M. **Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch Syndrome: Surveillance and Diagnostic Strategies.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(2): 3453-61.

<sup>1,2</sup>Internal Disease Group, Golestan Rheumatology Research Center, Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

<sup>3</sup>Golestan Rheumatology Research Center, Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

**\*Corresponding author: Tel:** 017-32239791, **email:** Moradzadeh63@yahoo.com, simasedighy@yahoo.com