

MMR
screen



راهنمای پزشکان

آزمایش MMRscreen

برای تشخیص سندرم لینچ

سندرم لینچ چیست؟

سندرم لینچ شایع‌ترین سندرم از سرطان‌های کولورکتال ارثی است که حدود ۳ درصد از موارد سرطان‌های کولورکتال را شامل می‌شود. این سندرم یک بیماری اتوزومال غالب است که توسط تغییرات ژنتیکی بیماری‌زا در یکی از ژن‌های ترمیم کننده mismatch (MMR) در DNA شامل MSH2، MLH1، MSH6 و PMS2 ایجاد می‌شود. به علاوه، وقوع حذف (deletion) اگزون‌های انتهایی در ژن EPCAM هم می‌تواند منجر به هیپرمتیلاسیون ژن MSH2 و در نتیجه عدم بیان این ژن و ایجاد سندرم لینچ شود. سندرم لینچ همچنین با بروز سرطان‌های آندومتر، تخمدان، معده، پانکراس، حالب و لگنچه کلیوی، مجاری صفراوی، مغز، آدنومای غدد سباسه و کارسینومای غدد سباسه مرتبط شناخته شده است.



سندرم لینچ و خطر ابتلا به سرطان تا سن ۷۰ سالگی

خطر در افراد مبتلا به سندرم لینچ* MSH6	خطر در افراد مبتلا به سندرم لینچ MSH2/MLH1	خطر در جمعیت عادی	نوع سرطان
۲۲-۴۲٪	۵۴-۷۴٪	۷-۸٪	کولورکتال - مردان
۲۰-۴۲٪	۳۰-۵۲٪	۶٪	کولورکتال - زنان
۲۰-۴۰٪	۲۸-۶۰٪	۲-۳٪	آندومتر
۶-۷٪	۶-۷٪	۱-۲٪	تخمدان
۶-۹٪	۶-۹٪	۱٪	معدده
۱-۷٪	۱-۷٪	<۱٪	مجاری صفراوی - مجاری ادراری (لگنچه کلیوی) - روده کوچک پانکراس - مغز/ سیستم عصبی مرکزی

* خطر سرطان در افراد حامل جهش در ژن PMS2 ممکن است بسیار کمتر از سایر ژن‌های ترمیم کننده mismatch باشد. با این حال تحقیقات راجع به ژن PMS2 در حال حاضر بسیار محدود است.

مهمترین معیارهای ارزیابی سندرم لینچ



سابقه شخصی ابتلا به سرطان کولورکتال یا آندومتر و یکی از موارد زیر:

- سن تشخیص کمتر از ۵۰ سال
- وجود یکی از سرطان‌های مرتبط با سندرم لینچ به صورت همزمان یا غیرهمزمان
- ابتلای حداقل ۱ نفر از اعضای درجه یک یا دو خانواده به یکی از سرطان‌های مرتبط با سندرم لینچ در سن کمتر از ۵۰ سالگی
- ابتلای حداقل ۲ نفر از اعضای درجه یک یا دو خانواده به یکی از سرطان‌های مرتبط با سندرم لینچ، بدون در نظر گرفتن سن ابتلا

سابقه شخصی ابتلا به سرطان کولورکتال یا آندومتر در هر سنی، در صورتی که تومور شواهد نقص سیستم ترمیم mismatch (MMR)، یا به صورت ناپایداری توالی‌های microsatellite (MSI) یا از بین رفتن بیان پروتئین MMR، را نشان دهد.

سابقه خانوادگی ابتلای حداقل ۱ نفر از بستگان درجه یک به سرطان کولورکتال یا آندومتر با سن تشخیص زیر ۵۰ سال

سابقه خانوادگی ابتلای حداقل ۱ نفر از بستگان درجه یک به سرطان کولورکتال یا آندومتر و ابتلا به طور همزمان یا غیر همزمان به سایر سرطان‌های مرتبط با سندرم لینچ

سابقه خانوادگی ابتلای حداقل ۲ نفر از بستگان درجه یک یا دو به یکی از سرطان‌های مرتبط با سندرم لینچ، به طوری که حداقل ۱ مورد با سن تشخیص زیر ۵۰ سال باشد.

سابقه خانوادگی ابتلای حداقل ۳ نفر از بستگان درجه یک یا دو به یکی از سرطان‌های مرتبط با سندرم لینچ، بدون در نظر گرفتن سن

آزمایش تومور برای غربالگری سندرم لینچ

وجود ناپایداری در توالی‌های microsatellite (MSI) در تومورهای کولورکتال و آندومتر از مشخصه‌های سندرم لینچ است و می‌تواند احتمال وجود یک تغییر ژنتیکی بیماری‌زا در ژن‌های MMR را مطرح سازد. انجام آزمایش ایمونوهیستوشیمی (IHC) برای شناسایی از بین رفتن بیان پروتئین‌های MMR هم به شناسایی موارد سندرم لینچ کمک می‌کند. بیش از ۹۰ درصد تومورهای سندرم لینچ دچار ناپایداری در توالی‌های microsatellite (MSI-H) هستند و یا بیان یکی از پروتئین‌های MMR در آن‌ها از بین رفته است. در حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد سرطان‌های کولورکتال اسپورادیک هم MSI-H و یا IHC مختل دیده می‌شود که اغلب به دلیل متیلاسیون پرموتر ژن MLH1 است.

آزمایش MMRscreen چیست؟

در صورت شک به وجود سندرم لینچ از طریق انجام آزمایشات MSI یا ایمونوهیستوشیمی پروتئین‌های MMR بر روی تومور، آزمایش MMRscreen جهت شناسایی تغییرات ژنتیکی بیماری‌زا در ژن‌های MLH1، MSH2، MSH6، PMS2 انجام می‌شود. این آزمایش با استفاده از جدیدترین تکنولوژی‌های آزمایشگاهی علاوه بر تشخیص جهش‌های یک یا چند نوکلئوتیدی، تا حد قابل قبولی حذف‌های بزرگ این ژن‌ها به‌علاوه حذف اگزون آخر ژن EPCAM را مورد بررسی قرار می‌دهد. توصیه می‌شود که قبل از انجام این آزمایش، مشاوره ژنتیک انجام شود.

اگر یک تغییر ژنتیکی بیماری‌زا در فرد مبتلا شناسایی شود، لازم است اقدامات مناسب جهت مدیریت سندرم لینچ صورت گیرد.

اگر یک تغییر ژنتیکی بیماری‌زا در فرد مبتلا شناسایی شود، آزمایش همان تغییر ژنتیکی برای همه اعضای خانواده در معرض خطر توصیه می‌شود. چنانچه نتیجه آزمایش برای تغییر ژنتیکی شناسایی شده در خانواده برای بستگان در معرض خطر منفی باشد، این افراد دیگر در معرض خطر افزایش یافته برای ابتلا به سرطان کولورکتال یا سایر بدخیمی‌های مرتبط با سندرم لینچ نیستند و می‌توانند توصیه‌های نظارتی مربوط به جمعیت عادی را دنبال کنند. به اعضای خانواده که دارای تغییر ژنتیکی بیماری‌زا هستند، توصیه می‌شود دستورالعمل‌های نظارت و مدیریت سندرم لینچ را دنبال کنند.

اگر هیچ‌گونه تغییر ژنتیکی بیماری‌زا در فرد مبتلا شناسایی نشود، جواب آزمایش برای سندرم لینچ، منفی گزارش می‌شود.

همچنین این احتمال وجود دارد که آزمایش ژنتیکی، یک تغییر ژنی (Variant of Uncertain Significance, VUS) را شناسایی کند که اهمیت آن نامعلوم است. این بدان معناست که تغییری در ژن وجود دارد، ولی ما نمی‌دانیم این تغییر منجر به سرطان می‌شود یا نه. در این موارد انجام آزمایش تعیین افراد حامل برای دیگر اعضای خانواده پیشنهاد نمی‌شود.



دلایل احتمالی که ممکن است یک تغییر ژنتیکی بیماری‌زا شناسایی نگردد، عبارتند از:

خانواده ممکن است دارای یک نوع تغییر ژنتیکی در یک ژن ناشناخته باشد که باعث استعداد ابتلا به سرطان کولون می‌شود.

فردی که در خانواده آزمایش شده است، ممکن است سرطان کولون را از طریق یک مکانیسم غیر ژنتیکی کسب کرده باشد (به‌عنوان مثال، یک مورد تصادفی که به عنوان فنوکوپي شناخته می‌شود)، در حالی که موارد دیگر در خانواده واقعا نتیجه یک نوع تغییر ژنتیکی در سلول‌های زایشی باشد. اگر به این مساله مشکوک باشید، آزمایش بر روی فرد دیگری از خانواده که مبتلا به یکی از سرطان‌های مرتبط با سندرم لینچ است، توصیه می‌شود.

در مواردی که تومور MSI-H است یا IHC غیرطبیعی است، اما هیچ‌نوع تغییر ژنتیکی بیماری‌زا شناسایی نشده است، تغییرات سوماتیک در هر دو آلل یک ژن ممکن است علت باشد. این موارد شبه لینچ نامیده شده و ارثی نیستند.

اقدامات توصیه شده در مبتلایان به سندرم لینچ

سرطان کولورکتال

در افراد مبتلا به سندرم لینچ، آغاز کولونوسکوپی بین سنین ۲۰ تا ۲۵ سال یا ۲ تا ۵ سال زودتر از جوان‌ترین سن ابتلا به سرطان کولورکتال در خانواده، هر کدام زودتر باشد، توصیه می‌شود و هر یک تا دو سال تکرار می‌شود. اگرچه جراحی پیشگیرانه کولون در افراد غیر مبتلا به سرطان توصیه نمی‌شود، برخی از افراد مبتلا به سندرم لینچ ممکن است پس از تشخیص سرطان روده، کولکتومی را به‌جای برداشتن قطعه‌ای از روده انتخاب کنند. اتخاذ این تصمیم بدین علت است که احتمال برگشت سرطان روده در افراد مبتلا به سندرم لینچ نسبت به سایر افراد بیشتر است.

سرطان آندومتر

آموزش‌های لازم در خصوص علائم هشداردهنده سرطان آندومتر (مانند خونریزی رحمی غیرعادی یا خونریزی پس از یائسگی) باید به بیمار داده شود. ارزیابی این علائم باید به همراه بیوپسی از آندومتر باشد.

غربالگری سرطان آندومتر از راه بیوپسی آندومتر هر یک تا دو سال می‌تواند در نظر گرفته شود، چون بیوپسی برای تشخیص این سرطان بسیار حساس و اختصاصی است. اگرچه سونوگرافی ترانس واژینال برای غربالگری سرطان آندومتر در زنان یائسه به اندازه کافی حساس یا اختصاصی نیست، اما طبق نظر پزشک می‌تواند در نظر گرفته شود. استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال برای غربالگری سرطان آندومتر پیش از یائسگی، به دلیل تغییرات گوناگون ضخامت آندومتر در حین دوره قاعدگی طبیعی توصیه نمی‌شود. همچنین زنان مبتلا به سندرم لینچ می‌توانند رحم و لوله‌های فالوپ خود را پس از سنین ۴۰-۳۵ سالگی یا پس از کامل‌شدن خانواده و تعداد فرزندان، خارج کنند.

سرطان تخمدان

غربالگری روتین سرطان تخمدان در سندرم لینچ توصیه نمی‌شود. اگرچه سونوگرافی ترانس واژینال و سطح سرمی CA-125 برای غربالگری سرطان تخمدان در زنان یائسه به اندازه کافی حساس یا اختصاصی نیست، اما طبق نظر پزشک می‌تواند در نظر گرفته شود. به دلیل اینکه غربالگری موثری برای سرطان تخمدان وجود ندارد، آموزش‌های لازم در خصوص علائم هشداردهنده سرطان تخمدان (مانند درد شکم یا لگن، نفخ، افزایش دور شکم، سختی در غذا خوردن، سیری زودرس و تکرر ادرار) باید به بیمار داده شود. برداشتن تخمدان‌ها و لوله‌های رحمی به صورت دوطرفه می‌تواند به کاهش میزان بروز سرطان تخمدان کمک کند.

سرطان مجاری ادراری

این مورد به خصوص برای خانواده‌هایی مهم است که در آن‌ها فردی با سرطان اوروتلیال شناسایی شده یا در افراد حامل جهش MSH2 (خصوصاً مردان) توصیه می‌شود. این افراد ممکن است از انجام آزمایش ادرار سالانه با سن شروع ۳۰ تا ۳۵ سال سود ببرند.

تهران، خیابان قائم مقام فراهانی، نرسیده به خیابان شهید بهشتی، خیابان ادیب‌الممالک فراهانی (دهم)
پلاک ۲۴، طبقه ۴، واحد ۲۳

۲ - ۸۸۵۴۷۴۴۰ (+۹۸۲۱) | info@sagene.ir

