

Lynchův syndrom

Lynchův syndrom (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, HNPCC) je dědičné onemocnění s autosomálně dominantním typem dědičnosti s vysokou penetrancí, při kterém dochází k časnému rozvoji kolorektálního karcinomu, endometriálního karcinomu a dalších malignit. Molekulárním podkladem je v převážné většině případů mutace mutátorových genů, jedna varianta je způsobena mutací genu pro cytokinový receptor. Na podkladě Lynchova syndromu vzniká zhruba 1–3 % kolorektálních karcinomů, 2 % endometriálních karcinomů. Incidence Lynchova syndromu je poměrně vysoká, odhady se pohybují v rozmezí 1/2000 až 1/550.

Molekulární varianty

- **Lynchův syndrom 1** (OMIM (<https://www.omim.org/>) 120435 (<https://omim.org/entry/120435>)) – mutace genu MSH2
- **Lynchův syndrom 2** (OMIM (<https://www.omim.org/>) 609310 (<https://omim.org/entry/609310>)) – mutace genu MLH1
- ~~Lynchův syndrom 3 – mutace genu PMS1~~ **neprokázal se patogenní vliv mutace**
- **Lynchův syndrom 4** (OMIM (<https://www.omim.org/>) 614337 (<https://omim.org/entry/614337>)) – mutace genu PMS2
- **Lynchův syndrom 5** (OMIM (<https://www.omim.org/>) 614350 (<https://omim.org/entry/614350>)) – mutace genu MSH6
- **Lynchův syndrom 6** (OMIM (<https://www.omim.org/>) 614331 (<https://omim.org/entry/614331>)) – mutace genu pro receptor typu 2 pro TGFβ
- **Lynchův syndrom 7** (OMIM (<https://www.omim.org/>) 614385 (<https://omim.org/entry/614385>)) – mutace genu MLH3

Klinický obraz

Kolorektální karcinom

Nejčastější manifestací je kolorektální karcinom objevivší se obvykle v mladším věku pacienta, střední věk je 42–61 let. Celoživotní riziko vzniku kolorektálního karcinomu je vyšší u mužů, závisí i na konkrétním typu Lynchova syndromu. Nejvyšší riziko má Lynchův syndrom 2, kde se kolorektální karcinom objeví zhruba u 80 % nemocných. Naopak u Lynchova syndromu 4 je riziko kolorektálního karcinomu zhruba poloviční.

Klinicky jsou kolorektální karcinomy vzniklé na podkladě Lynchova syndromu zajímavé především tím, že mají výrazně nižší potenciál zakládat metastázy ve srovnání se sporadickými kolorektálními karcinomy, což pravděpodobně vede k tomu, že kolorektální karcinomy mají lepší prognózu.

Endometriální karcinom

Endometriální karcinom se nejčastěji objevuje ve věku 47–55 let, tedy ve věku nižším než v kontrolní populaci. Riziko vzniku endometriálního karcinomu se pohybuje mezi 30–60 %

Další tumory

Lynchův syndrom představuje riziko pro vznik řady nádorů. Nejčastější jsou následující:

- ovariální nádory s rizikem 6–7 %,
- nádory žaludku s rizikem 6–9 %,
- nádory tenkého střeva s rizikem 3–4 %,
- nádory slinivky břišní s rizikem 1–4 %,
- nádory jater s rizikem 1 %,
- nádory močových cest s rizikem 3–8 %,
- nádory mozku s rizikem 2–3 %,
- keratoakantom a sebaceózní kožní nádory (sebaceózní adenom, sebaceózní karcinom a sebaceózní epitelom) a s rizikem 1–9 %.

Molekulární biologie

Poruchy mutátorových genů

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Mutátorové geny, stabilita buněčného genomu*.

Kauzální mutací může být mutace mutátorových genů (mismatch repair genů) MLH1, MSH2, MSH6 nebo PMS2, nejčastěji prvních dvou. Vrozenou mutací není ztráta funkce kompletní, bez somatické mutace i druhé alely nedojde ke vzniku nádorového onemocnění.

Mikrosatelitová nestabilita

Mikrosatelity jsou krátké repetitivní sekvence DNA. Z fyzikálních důvodů jsou tyto sekvence náchylnější k častějšímu vzniku poruch při replikaci, které intaktní systém mismatch repair dokáže napravit. Poruchy v délce mikrosatelitů se označují jako mikrosatelitová instabilita. Protože jsou mikrosatelity přítomny i v některých genech regulujících vstup buněčným cyklem, může být nestabilita mikrosatelitů bezprostřední příčinou vzniku nádoru.

TGFBR2

Zárodečná mutace genu pro receptoru typu II pro TGF- β se fenotypově projevuje také jako Lynchův syndrom. Vznik nádoru probíhá odlišnou cestou než u ostatních forem Lynchova syndromu, roli zřejmě hraje to, že buňky s mutovaným receptorem neodpovídají dostatečně na inhibiční působení TGF- β .

Modifikující geny

Protože fenotypové projevy, zejména věk, ve kterém se objevují tumory, jsou poměrně variabilní, pátrá se po faktorech, které mohou průběh choroby ovlivnit. Genetické faktory, tedy polymorfismy genů bez vlastního patogenního potenciálu, představují neovlivnitelné faktory, mohou však sloužit k identifikaci pacientů s vysokým rizikem. V úvahu přicházejí polymorfismy následujících genů a skupiny genů:

- geny ovlivňující metabolismus xenobiotik a mikronutrientů (N-acetyl-transferáza, nejisté nálezy se týkají glutathion-S-transferázy a CYP1A1),
- geny podílející se na kontrole buněčného cyklu (polymorfismy p53 a MDM2, sporné výsledky se týkají cyklinu D1, proteinu Aurora-A),
- geny podílející se na opravě DNA (pouze chabé údaje),
- geny podílející se na funkci imunitního systému (pouze analogie se sporadickým kolorektálním karcinomem),
- geny pro růstové faktory (možný vliv polymorfismu IGF-1),
- geny podílející se na vzniku hemochromatózy,
- methylenetetrahydrofolát reduktáza,
- DNA (cytosin-5-)metyltransferáza 3 β .

Diagnostika a management

Protože ve srovnání s familiární adenomatózní polypózou se mohou první příznaky objevit poměrně pozdě. Charakteristická je familiární kumulace nádorů spíše v mladším věku, zejména kolorektálního karcinomu.

Diagnostická kritéria

Kritéria Amsterdam II (Vasen 1999)

Rodina splňuje diagnostická kritéria Lynchova syndromu, pokud splní všechna následující kritéria:

- U tří a více příbuzných byl diagnostikován kolorektální karcinom, karcinom endometria, karcinom tenkého střeva, karcinom ureteru nebo karcinom pánvičky.
- Nejméně jeden z těchto je příbuzným prvního stupně zbývajících dvou.
- Jsou postiženy nejméně dvě po sobě jdoucí generace.
- Nejméně jeden nádor byl diagnostikován před 50. rokem.
- Byla vyloučena familiární adenomatózní polypóza.
- Nádor byl histologicky verifikován.

Nevýhodou těchto diagnostických kritérií je, že malé rodiny nemusí splnit všechny požadavky.

Revidovaná kritéria Bethesda (Umar 2004)

Splnění nejméně jednoho z následujících bodů znamená doporučení pro testování nestability mikrosatelitů (MSI):

- Kolorektální karcinom diagnostikován před 50. rokem.
- Přítomnost synchronního nebo metachronního kolorektálního karcinomu nebo jiných nádorů asociovaných s Lynchovým syndromem bez ohledu na věk.
- Histologie karcinomu odpovídající MSI-H před 60. rokem.
- Kolorektální karcinom diagnostikovaný u pacienta, jehož alespoň jeden příbuzný prvního stupně má nádor asociovaný s Lynchovým syndromem; alespoň jeden nádor se musí objevit před 50. rokem.
- Kolorektální karcinom diagnostikovaný u pacienta, jehož alespoň dva příbuzní prvního nebo druhého stupně mají nádor asociovaný s Lynchovým syndromem; bez ohledu na věk.

Testování nestability mikrosatelitů lze provádět dvěma způsoby:

1. přímý průkaz vyšetřením DNA metodou PCR,
2. imunochemický průkaz ztráty exprese odpovídajících mutátorových genů.

Histopatologie

Histologické typy nádorů jsou nejčastěji:

- mucinózní karcinom (více než 50% mucinu),

- karcinom z prstenčitých buněk (více než 50% nádorových buněk má charakter buněk tvaru pečetiho prstenu),
- medulární karcinom.

Bez ohledu na histologický typ nádoru, charakteristické jsou následující vlastnosti:

- Přítomny jsou tumor infiltrující lymfocyty, vesměs CD3 a CD8 koexprimující T lymfocyty.
- V tumoru lze pozorovat Crohn-like léze, tedy výrazné nodulární lymfoidní uzlíky na infiltrující straně tumoru.
- Poměrně obvyklá je špatná diferenciacie tumoru.

Diferenciální diagnostika

Kolorektální karcinom může vzniknout třemi cestami:

1. klasická cesta mutace FAP/APC,
2. cesta s instabilitou mikrosatelitu (MSI),
3. serátní cesta.

Lynchův syndrom vede ke vzniku nádorů cestou poruchy mutátorových genů s následnou nestabilitou mikrosatelitů. Jednou z cest rozlišení je analýza mikrosatelitové instability, která je typická pro MSI cestu a také pro serátní cestu, a analýza genu BRAF, který bývá mutován u karcinomů vzniklých serátní cestou, ale obvykle nebývá poškozen u karcinomů vzniklých cestou poškození mutátorových genů.

Klinický management

Doporučení pro klinický management (Vasen et al., 2013) lze shrnout do následujících bodů, vesměs jde o doporučení na nižším stupni věrohodnosti:

- Bylo by vhodné testovat všechny případy kolorektálních a endometriálních karcinomů nebo alespoň u osob mladších 70 let na přítomnost mikrosatelitové instability nebo imunochemicky vyšetřit expresi mutátorových genů.
- Interval mezi kontrolními kolonoskopiemi by měl být 3 roky, v případě detekce kolorektálního karcinomu zkrácení intervalu na 1-2 roky.
- Screeningové metody pro včasný záchyt endometriálního karcinomu jsou stále předmětem diskuzí. Podobně je předmětem diskuzí preventivní hysterektomie s overektomií.
- Rozsah kolektomie při záchytu kolorektálního karcinomu je předmětem diskuzí.

Další intervence

- U pacientů s Lynchovým syndromem roste riziko vzniku kolorektálního karcinomu s BMI a s kouřením. Intervence v tomto smyslu je tedy žádoucí.
- Profylaktické podávání kys. acetylsalicylové významně snižuje incidenci kolorektálního karcinomu. Byly testovány dávky v rozmezí 75 až 1200 mg denně, optimální dávka je předmětem diskuzí.

Odkazy

Související články

- Familiární adenomatózní polypóza
- Polypy tlustého střeva
- Nádory s familiálním výskytem

Literatura

- DE LA CHAPELLE, A.. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2005, vol. 4, no. 3, s. 233-7, ISSN 1389-9600.
- SCHNEIDER, R., C. SCHNEIDER a M. KLOOR, et al. Lynch syndrome: clinical, pathological, and genetic insights. *Langenbecks Arch Surg*. 2012, vol. 397, no. 4, s. 513-25, ISSN 1435-2451.
- TALSETH-PALMER, B.A., J.T. WIJNEN a D.M. GRICE, et al. Genetic modifiers of cancer risk in Lynch syndrome: a review. *Fam Cancer* [online]. 2013, vol. 12, no. 2, s. 207-16, dostupné také z <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10689-013-9614-2>>. ISSN 1573-7292.
- VASEN, H.F., I. BLANCO a K. AKTAN-COLLAN, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* [online]. 2013, vol. 62, no. 6, s. 812-23, dostupné také z <<https://gut.bmj.com/content/62/6/812.long>>. ISSN 1468-3288.

