

# Lynchův syndrom v rukách patologa

Ondřej Daum<sup>1</sup>, Zdeněk Beneš<sup>2</sup>, Ladislav Hadravský<sup>1</sup>, Jan Stehlík<sup>3</sup>,  
Kateřina Černá<sup>3</sup>, Martin Dušek<sup>1,3</sup>, Bohuslava Kokošková<sup>1</sup>, Michal Michal<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup> Interní oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>3</sup> Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

## SOUHRN

Lynchův syndrom (dříve hereditární nepolypózní kolorektální karcinom) je nejčastější příčinou familiárního výskytu kolorektálního karcinomu se známým molekulárně genetickým podkladem. Příčinou je germinální mutace některého z genů kódujících takzvané MMR proteiny, které opravují chyby ve struktuře DNA vznikající při její replikaci. Tyto mutace způsobují dysfunkci opravného komplexu, která vede k rozvoji nestability mikrosatelitů (MSI) a ke vzniku a progresi nádorů, zejména kolorektálního karcinomu. Tradičně se jeho frekvence odhaduje na 2 % všech kolorektálních karcinomů, v současné době však odhady dosahují až 5 %. Vzhledem k této poměrně vysoké četnosti, absenci premorbidního fenotypu, familiárnímu výskytu a prezentaci maligních nádorů v produktivním věku se z jeho diagnostiky stává problém nejen medicínský, ale i socioekonomický. Bohužel, Bethesda guidelines, natož Amsterdamská kritéria, která byla sestavena především ke klinickému záchytu pacientů se suspekci na Lynchův syndrom, nejsou dostatečně senzitivní. Ukázalo se, že vyšší senzitivitu vykazuje histologická detekce karcinomů s morfoloickými znaky asociovanými s MSI. Jedna pětina karcinomů s MSI by měla být podmíněna Lynchovým syndromem, zbytek tvoří sporadické MSI-H karcinomy způsobené epigenetickou inaktivací opravného proteinu. K vyloučení těchto sporadických případů z dalšího testování slouží vyšetření genu *BRAF* a analýza methylace promotoru genu *MLH1*. Podezření na Lynchův syndrom vyplývající z výsledků výše uvedeného komplexu vyšetření by mělo být nakonec potvrzeno detekcí germinální mutace některého z MMR genů v periferní krvi s následným vyšetřením rodinných příslušníků pro zajištění účinné prevence.

**Klíčová slova:** kolorektální karcinom – Lynchův syndrom – HNPCC – MSI – nestabilita mikrosatelitů

## Lynch syndrome in the hands of pathologists

### SUMMARY

Lynch syndrome (formerly hereditary non-polyposis colorectal cancer) is the most common familial colorectal cancer syndrome with a known molecular genetic background. The syndrome is caused by a germline mutation of one of the genes encoding mismatch repair (MMR) proteins that are responsible for DNA replication errors repair. Impaired function of these proteins leads to microsatellite instability (MSI) and forms a suitable background for the development and progression of tumors, mainly colorectal cancer. Traditionally, Lynch syndrome was regarded to be responsible for 2 % of all cases of colorectal cancer, however recent estimates reach even 5 %. Due to this relatively high frequency, familial occurrence, the absence of the premorbid phenotype and the development of malignant tumors during the productive years of life, the correct diagnosis becomes not only a medical, but also a socioeconomical problem. Unfortunately, clinical means of diagnostics of Lynch syndrome (like the Amsterdam criteria and Bethesda guidelines) lack sensitivity. It was shown that predictive models based on histological signs of MSI are more sensitive than the clinical criteria used to detect patients suspicious of Lynch syndrome. Of all MSI-H colorectal cancers, 1/5 is caused by Lynch syndrome, the rest being only sporadic cancers caused by epigenetic inactivation of a MMR protein. To rule out the sporadic cases, molecular genetic investigation of the *BRAF* gene and methylation analysis of *MLH1* is used in the diagnostic workup of Lynch syndrome. The suspicion of Lynch syndrome, based on the results of the assortment of diagnostic methods mentioned above, should be proven by detection of a germline mutation of an MMR gene in peripheral blood, and followed by screening of family members, which is a necessary condition for efficient prevention.

**Keywords:** colorectal cancer – Lynch syndrome – HNPCC – MSI – microsatellite instability

*Cesk Patol 2014; 50(1): 18-24*

## LYNCHŮV SYNDROM - SOUČASNÁ DEFINICE

Lynchův syndrom (LS) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění vytvářející predispozici ke vzniku maligních ná-

### ✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.

Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

tel.: +420377402523

e-mail: DAUM@fnplzen.cz

dorů, jehož podkladem je (až na výjimky) germinální mutace některého z genů odpovědných za opravy replikačních chyb v DNA, takzvaných mismatch repair (MMR) genů. Nejčastějším karcinomem vznikajícím při Lynchově syndromu je **kolorektální karcinom (CRC)**, je však zvýšené riziko vzniku i extrakolonických malignit, zejména **karcinomů endometria, žaludku, tenkého střeva, ovaria, ledvinné pánvičky a močovodu, nádorů mozku a kůže**.

Na podkladě LS vzniká pravděpodobně až 5 % CRC. Na rozdíl od familiární adenomatózní polypózy (FAP) tyto nádory nevznikají v terénu polypózy (definované jako >100 polypů), což však neznamená, že nemohou být přítomny žádné polypy. Dalším