

Lynchov syndróm – novinky v diagnostike a liečbe

MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.¹, RNDr. Zdena Bartošová, CSc.², Prof. MUDr. Pavel Babál, CSc.³

¹ Oddelenie onkologickej genetiky NOÚ a Katedra klinickej genetiky SZÚ

² Ústav experimentálnej onkológie SAV a Onkologický ústav Sv. Alžbety, Bratislava

³ Ústav patologickej anatómie LFUK, Bratislava

Lynchov syndróm (LS), známy aj ako hereditárny nepolypózny karcinóm kolorekta (HNPCC), predstavuje približne 3 % zo všetkých kolorektálnych karcinómov a je najčastejším zo syndrémov s dedičnou predispozíciou ku kolorektálnemu karcinómu (KRC). Každý pacient s Lynchovým syndrómom vyžaduje genetickú konzultáciu, genetické testovanie MMR génov („Mismech opravných génov“), špeciálnu zdravotnú starostlivosť zameranú na skoré rozpoznanie LS asociovaných malignít a celoživotnú dispenzarizáciu. Klinická diagnóza syndrómu sa stanovuje cestou genetickej konzultácie alebo patologického vyšetrenia histologického preparátu nádoru hrubého čreva, prípadne konečníka. Diagnózu potvrdzuje prítomnosť mikrosatelitovej instability v tumore (MSI), strata expresie MMR proteínu stanovená imunohistochemickým vyšetrením (IHC) a najmä identifikácia zárodočnej mutácie v niektorom z MMR génov sekvenovaním DNA. Pre optimálne rozlíšenie medzi sporadickým a dedičným kolorektálnym karcinómom sa hľadajú nové diagnostické metódy a efektívne skriningové algoritmy. Až dôkaz zárodočnej mutácie vo vysokorizikovej rodine umožní prediktívne testovanie u rodinných príslušníkov. Nosičom mutácie je odporúčaný program preventívnych vyšetrení a liečebných postupov, ktorý je aktualizovaný skupinou expertov pre hereditárne gastrointestinálne tumory a je založený na rozpoznaní skorého štádia nádorového ochorenia.

Kľúčové slová: Lynchov syndróm, HNPCC, mikrosatelitová instabilita (MSI), imunohistochemická diagnostika (IHC), MMR gény, preventívne opatrenia.

Lynch syndrome – novelties in diagnostics and therapy

Lynch syndrome (LS), also known as hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), represents about 3 % of all colorectal cancers and is the most frequent of syndromes with a hereditary predisposition to colorectal carcinoma. Each patient with Lynch syndrome requires genetic counseling, genetic testing of MMR genes („Mismatch repair genes“), a special health care focused on early detection of LS-associated malignancies and a lifetime surveillance. Clinical recognition of the syndrome is carried out through genetic counseling or pathological examination of the histological specimen of the colon tumour. The diagnosis is confirmed by the presence of microsatellite instability in tumour (MSI) and loss of expression of MMR protein determined by immunohistochemistry (IHC). For the optimal distinction between sporadic and hereditary colorectal cancer, new diagnostic screening methods and effective algorithms are explored. Identification of a germline mutation in high-risk families is necessary to allow predictive testing of the family relatives. A program of surveillance and specific treatment procedures is recommended to mutation carriers that is regularly updated by a group of experts for hereditary gastrointestinal tumors and is based on early stage cancer recognition.

Key words: Lynch syndrome, HNPCC, microsatellites instability (MSI), immunohistochemistry (IHC), MMR genes, preventive care.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (2): 70–76

Odhaduje sa, že takmer 25 % pacientov s kolorektálnym karcinómom má familiárny výskyt ochorenia. Podľa súčasných poznatkov približne 5 % prípadov KRC vzniká na podklade zárodočnej mutácie a je asociovaných s dominantným alebo recesívnym hereditárnym syndrómom (1). Najčastejším je Lynchov syndróm (LS) (nazývaný aj HNPCC – Hereditary non-polyposis colorectal cancer), ktorý je charakteristický vznikom kolorektálneho, endometriálneho karcinómu a iných nádorov. Incidenciu Lynchovho syndrómu sledovali Hampel s kolektívom autorov na dvoch populačných štúdiách, ktoré preukázali 3 % výskyt prípadov LS v rámci všetkých kolorektálnych karcinómov. Pri ročnej celosvetovej incidencii kolorektálneho karcinómu, ktorá dosahuje číslo 1 032 152, na 3 % prípadov Lynchovho syndrómu pripadá

30 700 prípadov ročne, t. j. každý 35. pacient s kolorektálnym karcinómom manifestuje Lynchov syndróm. Za vznik syndrómu kauzálnu zodpovedá mutácia v niektorom z MMR génov: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *HMLH3* (2).

Familiárna adenomatózna polypóza (FAP) je ďalší známy dedičný syndróm, ktorý je zodpovedný za menej ako 1 % všetkých kolorektálnych karcinómov (3). Tento syndróm je charakterizovaný vznikom sto až tisíc adenómov v kolorekte, ako aj mnohých extrakolonických manifestácií. Kauzálnou príčinou je mutácia vytvárajúca skrátený, nefunkčný proteín v géne *APC*. Nedávno bol objavený ďalší gén asociovaný so vznikom polypózy: *MUTYH* (mutY homologue (*Escherichia coli*)). Ochorenie má autozómovo recesívny vzor dedičnosti a nazýva sa *MUTYH* asociovaná polypóza alebo ináč skratkou MAP (4).

Hamartómové polypózne syndrómy ako je Peutz-Jeghersov syndróm (PJS) a Familiárna juvenilná polypóza (FJP) patria rovnako k syndrómom so zvýšenou dispozíciou ku kolorektálnemu karcinómu, sú však veľmi vzácne.

Deti a súrodenci pacientov s dedičným nádorom hrubého čreva majú spravidla zvýšené riziko ochorieť na nádorové ochorenie (preto sa nazývajú rizikové osoby). Pre tento okruh osôb je správne určenie rizika pre onkologické ochorenie mimoriadne dôležité. Zistenie zvýšeného rizika zaraďuje osobu do programu preventívnych prehliadok zameraných na včasné odhalenie nádoru. Takmer v každej rizikovej rodine sa dnes realizuje genetické vyšetrenie, ktorým je možné zistiť nositeľov mutácie a tým rizikové osoby. Nosiči mutácie sú zaradení do prísneho dispenzárneho programu a majú dobrú šancu

Tabuľka 1. Celoživotné riziko vzniku nádoru u nositeľov mutácie pre Lynchov syndróm

Kolorektálny karcinóm (muži)	28 – 75 %
Kolorektálny karcinóm (ženy)	24 – 52 %
Endometriálny karcinóm	27 – 71 %
Ovariálny karcinóm	3 – 15 %
Nádor žalúdka	2 – 13 %
Nádor močového traktu	1 – 12 %
Nádor mozgu	1 – 4 %
Nádor žľazníka a žľazových ciest	2 %
Nádory tenkého čreva	4 – 7 %

na vyliečenie. Rizikové osoby, u ktorých je nosičstvo mutácie vylúčené, môžu byť vyradené z preventívneho programu sledovania. Riziko ochoreť na nádorové ochorenie je u týchto ľudí rovnaké ako u normálnej populácie.

Pokiaľ však zostanú dedičné nepolypózne syndrómy nerozpoznané a neliečené v skorom štádiu, u pacientov sa vyvinie kolorektálny karcinóm a iné nádory, či ďalšie závažné komplikácie. Preto v snahe vyhnúť sa liečbe pokročilých štádií nádorových ochorení, medzinárodné stretnutia expertov pre hereditárne gastrointestinálne tumory revidujú doposiaľ odporúčané preventívne a liečebné opatrenia a vytvárajú aktuálny manažment pre rizikové rodiny s LS a ďalšími syndrómami s predispozíciou ku kolorektálnemu karcinómu. Cieľom tohto prehľadového článku je predstaviť aktuálne informácie o diagnostike Lynchovho syndrómu na Slovensku, odporúčania pre klinické sledovanie rizikových jedinov a liečebné opatrenia pre pacientov.

Klinická diagnóza

Syndróm prvýkrát objavil Warthin v r. 1895, ale až v r. 1966 tento druh dedičného nádoru hrubého čreva presne definoval a preštudoval Henry Lynch (5, 6). Podľa neho je dnes aj pomenovaný. Na rozdiel od FAP charakteristickej masívnu polypózou je kolonoskopický nález pri Lynchovom syndróme chudobný na adenomatózne polypy (maximum 100 adenómov difúzne rozložených v kolóne). Pre odlíšenie od FAP bol pre nízky výskyt polypov nazvaný dedičným nepolypóznym karcinómom hrubého čreva (HNPCC). Lynchov syndróm sa v minulosti nazýval aj „syndróm nádorovej rodiny“, a to hlavne pre jeho klinickú charakteristiku. Ochorenie je charakteristické vznikom kolorektálneho karcinómu bez špecifickej lokalizácie (s predomináciou v proximálnej časti hrubého čreva). Výskyt nádorov môže byť aj synchrónny (výskyt viacerých nádorov v čreve naraz)

alebo metachrónny (výskyt nádorov opakovanne v jednom orgáne na rôznych miestach s časovým odstupom) a objavuje sa nezriedka v mladšom veku (priemerný vek je 46 rokov). U nositeľov mutácie je zvýšené riziko výskytu iných nádorových ochorení súčasne alebo s istým časovým odstupom počas celého života. Ide predovšetkým o karcinóm endometria, vajec, obličiek, pečene, žalúdka a tenkého čreva. (tabuľka 1) (7). Prognóza nádorového ochorenia asociovaného s LS je lepšia ako pri sporadických formách. Chýbanie jednoznačných klinických markerov sťažuje klinickú diagnostiku, a preto sa podozrenie na Lynchov syndróm vzťahuje na všetkých pacientov s kolorektálnym karcinómom, ktorí sú mladší ako 50 rokov a/alebo je u členov rodiny častejší výskyt nádorov hrubého čreva. Identifikáciu hereditárneho syndrómu uľahčujú diagnostické kritériá, ktoré boli zostavené v roku 1991 v Amsterdame a umožňujú prísnu selekciu vysokorizikových rodín. Tieto kritériá boli neskôr revidované a rozšírené o kritériá zostavené v Bethesde (tabuľka 2) (8).

Genetická diagnostika

Hereditárny nádor hrubého čreva bez polypózy (HNPCC) predstavuje geneticky heterogénnu skupinu, ktorá je zastúpená zárodočnými mutáciami v doposiaľ 4 známych génoch: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*. Odhaduje sa, že mutácie v uvedených spôsobujú predispozíciu u asi 75 % rodín, ktoré spĺňajú Amsterdamské kritériá. Okolo 15 % sporadických karcinómov je spôsobených somatickými mutáciami v týchto génoch, respektíve hypermetyláciou *hMLH1* génu (9). MMR gény sú zodpovedné za poreplikáciu opravy chybné spárovaných báz DNA (mismatches), preto patria so skupiny DNA reparačných génov. Zárodočné mutácie MMR génov identifikované u chorých s LS sú rôzne: krátke inzercie a delécie, ktoré často vedú k posunu čítacieho rámca, mutácie tvoriace predčasný stopkodón, zostrihové mutácie, mutácie vedúce k zámene aminokyseliny alebo dlhé delécie, resp. duplikácie v niektorom z uvedených génov. Mutácie sú uvedené napr. V databáze InSiGHT. Mutácie v génoch *MLH1* a *MSH2* sú zodpovedné za viac ako 64 % všetkých mutácií. Rodiny nesúce tieto mutácie spĺňajú často Amsterdamské kritériá. Pravdepodobnosť, že sa v priebehu života vyvinie u nosičov mutácie kolorektálny karcinóm sa odhaduje približne na 80 %. U prenášačov zárodočnej mutácie v HNPCC génoch sa tiež popisuje riziko kolorektálneho karcinómu vo veku 65 rokov až v asi

kompletná onkologická starostlivosť



Gemcirena 38 mg/ml

Spoľahlivé generiká od originálnej spoločnosti



FRESENIUS KABI

caring for life

Fresenius Kabi s.r.o., org.zl.
Vajnorská 98/F, 821 04 Bratislava
Tel: +421 2 4463 3727, Fax: +421 2 4463 3728
www.fresenius-kabi.com

70 %. Aj riziko metachróneho karcinómu je vysoké, 30 % v priebehu 10 rokov po parciálnej resekcií a 50 % počas 15 rokov. Riziko karcinómu endometria pre ženy prenášačky sa posúva o 15 rokov skôr ako v bežnej populácii a majú rovnako asi 3,5-krát vyššie riziko karcinómu vaječníkov (10). Nositelia mutácie v géne *MSH6* ochorejú väčšinou vo vyššom veku, ženy majú vyššie riziko vzniku karcinómu endometria a ich nádory majú nízky stupeň MSI (MSI-L) (11). Mutácie génu *PMS2* boli častejšie zistené u pacientov so sporadickým pravostranným nádorom hrubého čreva. Pri vzácné popisovaných prípadoch rodín s bialelickým výskytom mutácií v MMR génoch (homozygotov alebo zložených heterozygotov) sú už v detskom veku pozorované hematologické malignity, nádory mozgu a znaky „Cafe au lait“ podobné ako pri neurofibromatóze typ I. (12). Toto autozómovo-recesívne ochorenie je známe aj pod názvom Lynchov syndróm III. Novšie sa uvádza názov Syndróm deficitu konštitučného „Mismec reparačného systému“ (CMMR-D), ktorý lepšie vystihuje mechanizmus vzniku ochorenia (13).

Patologická diagnóza

Kolorektálny karcinóm asociovaný s Lynchovým syndrómom je charakteristický patologickými znakmi ako slabou diferenciáciou, zvýšeným počtom prstencových buniek, peritumorovou lymfatickou infiltráciou, reakciou podobnou ako pri Crohnovej chorobe, infiltráciou tumoru lymfocytmi (TILs). Tieto charakteristické znaky sú indikáciou pre suspekciu z tumoru, ktorý je asociovaný s Lynchovým syndrómom, a preto sú čerstvé/fixované tumorové resekáty odosielané na genetické vyšetrenie pre potvrdenie/vylúčenie mikrosatelitovej instability (MSI) (obrázok 1).

Mikrosatelitová instabilita, imunohistochemia, predskríningové a skríningové laboratórne metódy

Test na mikrosatelitovú instabilitu (MSI-test) je citlivá vyšetrovacia metóda, ktorá dokáže odhaliť s vysokou pravdepodobnosťou poruchu systému pre opravu chybné spárovaných báz (MMR systému). MSI je detegovaná pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) vyšetrením DNA z normálnych buniek (zdravé tkanivo, krv) a nádorového tkaniva u pacienta s nádorom so suspektným Lynchovým syndrómom. Pri PCR-reakcii sa používajú mikrosatelitové markery, ktoré môžu vykazovať instabilitu mikrosatelitových sekvencií v tumorovej DNA.

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá pre Lynchov syndróm „Amsterdamské kritériá“ – striktné kritériá (AC).

AC I

- najmenej 3 príbuzní majú histologicky verifikovaný kolorektálny karcinóm, pričom jeden musí byť v prvej príbuzenskej línii s ostatnými dvoma
- musia byť postihnutí najmenej 2 po sebe nasledujúce generácie
- u jedného z príbuzných musí byť kolorektálny karcinóm diagnostikovaný pred 50. rokom veku
- nádor bol verifikovaný patológom
- je vylúčená familiárna adenomatózna polypóza

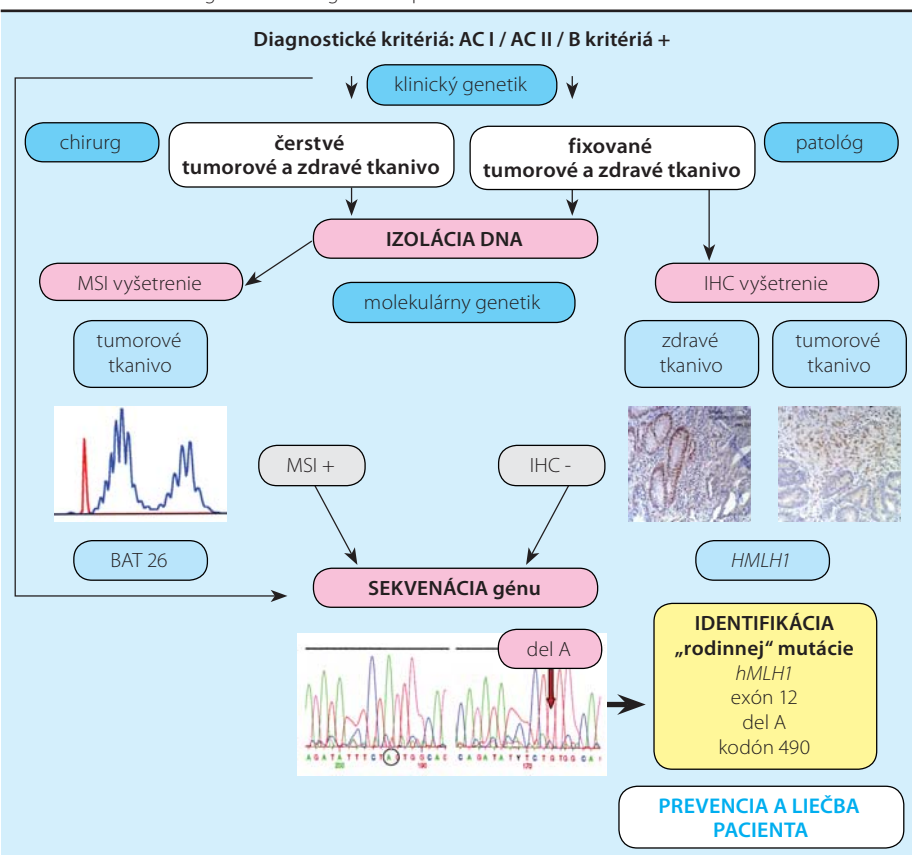
AC II

- najmenej 3 príbuzní s karcinómom asociovaným s Lynchovým syndrómom (kolorektálny karcinóm, karcinóm endometria, tenkého čreva, žalúdka, uretru a obličkovej panvičky), pričom jeden musí byť v prvej príbuzenskej línii s ostatnými dvoma
- musia byť postihnutí najmenej 2 po sebe nasledujúce generácie
- u jedného z príbuzných musí byť nádor diagnostikovaný pred 50. rokom veku
- nádor bol verifikovaný patológom
- je vylúčená familiárna adenomatózna polypóza

„Bethesda-kritériá“ – voľnejšie kritériá (rBC)

- Pacienti s 2 HNPCC asociovanými karcinómami, vrátane metachrónych a synchronných kolorektálnych karcinómov alebo asociovanými extrakolonickými karcinómami
- Pacienti s kolorektálnymi karcinómami a jedným prvostupňovým príbuzným s kolorektálnym karcinómom alebo asociovaným extrakolonickým karcinómom a/alebo kolorektálnym adenómom: národové ochorenie diagnostikované vo veku < 45 rokov a adenóm < 40 rokov.
- Pacienti s kolorektálnym karcinómom alebo s karcinómom endometria vo veku < 45 rokov
- Pacienti s pravostranným nádorom hrubého čreva s histologicky nediferencovaným bunkovým typom vo veku < 45 rokov
- Pacienti s kolorektálnym karcinómom s prstencovitými bunkami vo veku < 45 rokov
- Pacienti s adenómami diagnostikovanými vo veku < 40 rokov

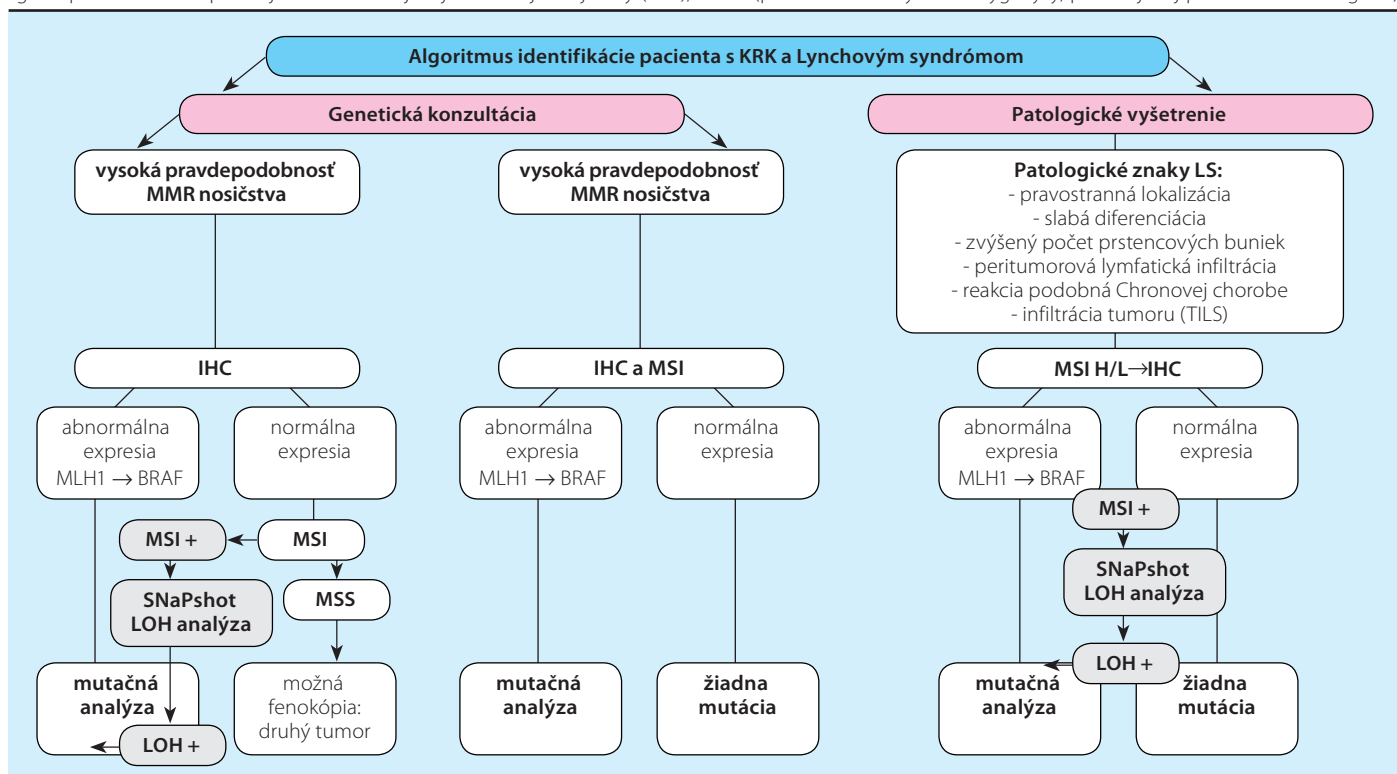
Obrázok 1. Klinicko-genetická diagnostika pacienta s HNPCC.



Mikrosatelity sú opakujúce sa sekvencie mono-, di-, tri-, tetranukleotidov, ktoré sú roztrúsené v rôznych častiach celého genómu a ich instabilita indikuje poruchu v reparačnom systéme

DNA v tumorovej bunke. Pacienti, ktorí vykazujú v tumore mikrosatelitovú instabilitu najmenej v dvoch mikrosatelitových sekvenciách, vykazujú MSI-H a považujú sa za vysokorizikové osoby

Obrázok 2. Algoritmus multidisciplinárnej diagnostiky Lynchovho syndrómu (SNaPshot LOH analýza – metóda na zistenie straty heterozygoty MMR génu pomocou multiplexnej reakcie detekujúcej zmenu jednej bázy (SNP), LOH+ (potvrdenie straty heterozygoty, predikujúcej poškodenie MMR génu)



pre Lynchov syndróm. MSI-H sa vyskytuje asi u 85 % dedičných foriem nádorov, ale taktiež asi u 15 % sporadických foriem kolorektálneho karcinómu (14, 15). Sporadické nádory s MSI-H sa vyskytujú u pacientov s KRK vo vyššom veku a sú často asociované so stratou expresie proteínu MLH1, hypermetyláciou promótora génu *MLH1* a prítomnosťou špecifickej mutácie v géne *BRAF* (V600E) (16). Jass a kol. poukázali na význam rozpoznania Lynchovho tumoru na základe patologických znakov a preto sa využívajú spolu s diagnostickými kritériami k identifikácii LS spomedzi všetkých neselektovaných kolorektálnych karcinómov (17) (obrázok 2).

Hoci testovanie MSI-H je citlivé pre Lynchov syndróm, približne u 5 % všetkých nositeľov mutácie v MMR génoch nie je detegovateľné a je len v 86 % senzitivné pre rodiny so zárodočnou mutáciou v géne *MSH6* (17). Aj z tohto dôvodu je vyšetrenie dopĺňané imunohistochemickou analýzou (IHC) expresie MMR proteínov, ktorá sa uskutočňuje na parafrínových rezoch z tumorového a zdravého tkaniva za použitia špecifických protilátok. Najčastejšie sa vyšetruje expresia MSH2, MLH1, MSH6 a PMS2 mismeč opravných proteínov. Porovnaním zdravého a tumorového tkaniva môžeme na nezafarbených preparátoch potvrdiť chýbajúcu expresiu vyšetřovaného proteínu (génového produktu). IHC tak slúži

k vyselektovaniu mutovaného génu, ktorý je ďalej analyzovaný (obrázok 1).

V prípade chýbajúcej expresie génu *MLH1*, pokračuje sa ďalej vyšetrením metylačného statusu, ktorý v prípade potvrdenia hypermetylácie promótora génu *MLH1* potvrdzuje sporadickú formu KRK. Ďalej na potvrdenie sporadického kolorektálneho tumoru slúži identifikácia špecifickej mutácie génu *BRAF* (V600E) v tumore. Po zistení pozitivity MSI-H/L a chýbajúcej expresie jedného z HNPCC génov, u postihnutého probanda je potrebné pokračovať v detekcii zárodočnej mutácie v niektorom zo známych reparačných génov najčastejšie pomocou priameho genomického sekvenovania DNA (obrázok 2) (18). Iné európske laboratóriá využívajú na vyhľadávanie mutácií predskríningové metódy, ako je napr. DGGE (denaturačná gélová gradientová elektroforéza) alebo HRMA (analýza kriviek topenia s vysokým rozlíšením). V prípade neprítomnosti zárodočnej mutácie pri vyšetrení predskríningovými metódami a metódou priameho sekvenovania, sa pokračuje v detekcii veľkých genomických delécií metódou MLPA (multiplexná ligačne dependentná amplifikácia). Diagnostika HNPCC je časovo a finančne náročná, a preto sa hľadajú metódy na jej zjednodušenie. Predpokladá sa, že popri spomínaných metódach MSI a IHC sa bude v klinickej praxi stále viac využívať

metóda detekcie straty heterozygoty (LOH) pomocou SNPs (bodové polymorfizmy – *single nucleotide polymorphisms*), ktorá je schopná predpovedať MMR gén, ktorý nesie zárodočnú mutáciu (19).

Klinické sledovanie rizikových osôb

Mnohé štúdie poukazujú na to, že kolorektálny karcinóm vzniká vývojom adenómu, a to ako pri všetkých sporadických kolorektálnych karcinómoch, tak aj pri Lynchovom syndróme. Z tohto dôvodu sú už od roku 1980 odporúčané kolonoskopické vyšetrenia pre rizikové osoby z rodín s Lynchovým syndrómom. Ale tu sa kladie dôležitá otázka: „Naozaj postačuje kolonoskopické sledovanie kolorekta na včasnú detekciu adenómu alebo karcinómu tak, aby zredukovalo mortalitu?“ Mnohé klinické štúdie dokazujú, že periodické vyšetřovanie kolonoskopiou vedie k detekcii kolorektálneho karcinómu v skorom štádiu až k 63 % redukcii rizika kolorektálneho karcinómu. Práca Jarvinena a kol., ktorí publikovali výsledky 15-ročného skríningu rodín s Lynchovým syndrómom poukazuje na významnú redukciu mortality na kolorektálny karcinóm (20). Pravidelné preventívne kolonoskopie v intervale 1 – 1,5 roka sa ukázali ako optimálne a efektívne. Hoci bol donedávna odporúčaný interval kolonoskopií

každé 2 roky, zistilo sa, že kolorektálny karcinóm vzniká aj počas tohto intervalu. Preto bol pre sledovanie včasného záchytu karcinómu navrhnutý kratší interval od poslednej kolonoskopie. V prípade pokročilého kolorektálneho karcinómu sa pre riziko jeho rekurencie odporúča každoročná kolonoskopia. Vyšetrovanie by malo začať vo veku 20 až 25 rokov. Pokiaľ sa u príbuzných zistí iný druh nádorového ochorenia, treba iniciovať preventívne sledovanie postihnutého orgánu u príbuzných 10 rokov pred nástupom ochorenia u postihnutého člena v rodokmeni.

V prípade, že rodiny spĺňajú Amsterdamské kritériá, ale laboratórne vyšetrenia tumoru nevykazujú pozitivitu MSI alebo IHC analýzy, predpokladá sa, že sa u týchto ľudí nevyskytuje LS asociovaný nádor, ale s vysokou pravdepodobnosťou ide o iný typ nádorového ochorenia, pravdepodobne o „Familiárny syndróm X u CRC“ (21). Takýmto rodinám odporúčame menej intenzívny program preventívnej starostlivosti, t. j. menej intenzívne kolonoskopické sledovanie. Odporúča sa kolonoskopické vyšetrenie v intervale raz za 2 – 4 rokov a to v čase 5 – 10 rokov pred prvým diagnostikovaným pacientom v rodine, ktorý je starší ako 45 rokov.

Dve mimoriadne dôležité štúdie poukazujú na to, že pravidelné ročné prehliadky maternice a vaječníkov môžu viesť k detekcii premalígnych ložísk a jedna štúdia tvrdí, že vyslovene toto sledovanie vedie k detekcii endometriálneho karcinómu v skorom štádiu (22, 23). Kompletné gynekologické vyšetrenie spočíva vo vyšetrení endometria ultrazvukovým vyšetrením a od veku 30 – 35 rokov vyšetrenie aspiračnou biopsiou. Toto vyšetrenie môže viesť k skorej detekcii premalígnych ložísk a k zachyteniu včasného štádia endometriálneho karcinómu. Je však potrebných viac prospektívnych štúdií, aby sa mohol zostaviť jednoznačný skríningový protokol. Nakoľko vysoké riziko vývoja endometriálneho karcinómu je často asociované s nosičstvom mutácie génu *MSH6*, mala by byť nositeľkám mutácie odporúčaná hysterektómia po ukončení menopauzy. Pre riziko vzniku ovariálneho karcinómu je dôležité polročné sledovanie ultrazvukovým vyšetrením vaginálnou sondou a ročné sledovanie onkogénneho markera CA-125. Pokiaľ sa v rodine vyskytol nádor vaječníkov, odporúča sa bilaterálna salpingo-ooforektómia po ukončení plánovania potomstva. Podľa najnovších odporúčaní je u nosičiek zárodočnej mutácie ktoréhokolvek MMR génu alternatívou k pol-

Tabuľka 3. Preventívny program pre rodiny s Lynchovým syndrómom a familiárnym výskytom kolorektálneho karcinómu.

Ochorenie	začiatok sledovania (v rokoch)	VYŠETRENIE	Interval (v rokoch)
Lynchov syndróm	20 – 25	kolonoskopia	1 – 1,5
	30 – 35	gynekologické vyšetrenie, transvaginálna sonografia, aspiračná biopsia maternice a vaječníkov	0,5 – 1
		CA-125	1
	30 – 35	gastroduodenoskopia	1 – 2
	30 – 35	abdominálna sonografia, analýza moču, cytológia moču	1 – 2
Familiárny výskyt kolorektálneho karcinómu bez evidencie o MSI ±	45 – 50 alebo 5 – 10 skôr ako bol diagnostikovaný nádor u najmladšieho člena s nádorom	kolonoskopia	3 – 5
Vysvetlivky: MSI – mikrosatelitová instabilita ± rodiny spĺňajúce Amsterdamské kritériá.			

ročnému gynekologickému sledovaniu ponuka profylaktickej hysterektómie s bilaterálnou adnexektómiou vo veku 35 – 40 rokov. Toto odporúčanie znižuje riziko vzniku karcinómu endometria a vaječníkov.

Kolaboratívna skupina európskych expertov pre hereditárne gastrointestinálne tumory odporúča pre nositeľov mutácie, ako aj pre rodiny spĺňajúce diagnostické kritériá nasledovný program vyšetrení (tabuľka 3) (24).

Liečebné opatrenia LS

Chirurgický menežment kolorektálnych karcinómov pri LS

Mnohé štúdie poukazujú na vysokú rekurenciu nádorov Lynchovho typu. Tieto sa vyskytujú často synchronne a metachronne. Nakoľko bolo nemeckou skupinou zistené, že takmer u 16 % pacientov sa vyvinie v priebehu 10 rokov ďalší kolorektálny karcinóm, zásadným preventívnym odporúčaním je subtotalná kolektómia (25). Niektoré skupiny preferujú parciálnu resekciu hrubého čreva alebo hemikolektómiu (17). Subtotalná kolektómia alebo hemikolektómia je odporúčaná predovšetkým pacientom mladším ako 50 rokov.

Chemoterapia

V poslednej dobe sa pri liečbe kolorektálneho karcinómu Lynchovho typu používajú tri chemoterapeutické agensy. Ide o 5-FU s/bez leukovorínu, oxiplatinu a irinotekan. Efektivita týchto agensov u pacientov s MSI-H alebo Lynchovým syndrómom nie je doposiaľ objasnená. Vedecké štúdie *in vitro* však poukazujú na to, že MMR deficientný kolorektálny

nádor obsahuje bunky, ktoré sú rezistentné voči chemoterapii 5-FU (26). Na druhej strane vykazujú tieto kolorektálne nádorové bunky zvýšenú senzitivitu voči irinotekanu (27). Pre definitívne odporúčania pri liečbe rozvinutého Lynchovho kolorektálneho karcinómu je potrebné zrealizovať ďalšie prospektívne klinické štúdie.

Záver

Práca poukazuje na náročnú komplexnú genetickú diagnostiku pozostávajúcu z viacerých krokov, ktorých úspešnosť je viazaná na úzku spoluprácu klinického genetika s molekulárnym genetikom. V diferenciálnej diagnostike polypóz je rovnako súčasťou presného stanovenia diagnózy LS dobrá spolupráca klinického genetika s patológom a gastroenterológom. Oni sú nepostrádateľní pre zhodnotenie kolonoskopického a histologického nálezu tumoru a rozhodujúci v správnej indikácii dedičného syndrómu. Cieľom interdisciplinárnej spolupráce je identifikovať čo najviac rizikových jedincov. Na Oddelení onkologickej genetiky NOÚ v Bratislave sa v rámci genetickej konzultácie indikuje pacient na genetické vyšetrenie MSI, IHC, metylácie promótoru *hMLH1* génu a priameho sekvenovania DNA. V spolupráci s Ústavom patologickej anatómie LF UK v Bratislave sa realizuje vyšetrenie IHC, čo výrazne urýchľuje vyšetrenie kontrétného génu a umožňuje efektívne určiť skupinu pacientov s LS v neselektovanej skupine CRC. Vyšetrenia MSI a IHC nie sú finančne ani časovo náročné, a preto by sa mohli realizovať u čo najväčšieho počtu pacientov s KRK, ak nie u všetkých, v súlade s medzinárodne uznávanými postupmi (28).

Genetické testovanie, nakoľko ide o dedičný syndróm s nutnosťou dôkladnej informovanosti o molekulárnej podstate choroby, interpretácie výsledkov horeuvedených laboratórnych vyšetrení s organizáciou individuálne zostavovaného manažmentu pacienta podľa jeho rodokmeňovej situácie a pre jeho rodinných príslušníkov, má byť realizované jedine v rámci genetickej konzultácie odborníkom – špecialistom v klinickej genetike. Diagnostické algoritmy vyžadujú neustále inovácie v súlade s pribúdajúcimi poznatkami, štúdium mutácií MMR génov ako aj nové prístupy v interpretácii genetických nálezov. Z tohto dôvodu je mimoriadne dôležitý rozvoj vedeckej činnosti na pracovisku, kde sa genetické vyšetrenie Lynchovho syndrómu realizuje. Na Slovensku sa dlhoročnému vedeckému rozvoju Lynchovho syndrómu venuje Laboratórium nádorových ochorení v Ústave experimentálnej onkológie SAV v Bratislave, v úzkej spolupráci s Oddelením onkologickej genetiky NOÚ v Bratislave.

Literatúra

1. Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5783–5788.
2. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2002. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/>. 2008: accessed on: 25 November 2008.
3. Bussey HJR. Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1975.
4. AL-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227–232.
5. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895–1913. *Arch Intern Med* 1913; 546–555.
6. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW et al. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206–212.
7. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, Van Vliet CM, Smith L, Mead LJ, Macrae FA, St John DJ, Jass JR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 489–498.
8. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castelli-Bel S, Alenda C, Llor X, Xicola RM, Rodriguez-Moranta F, Paya A, Jover R,

Bessa X. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293: 1986–1994.

9. Rhyu MS. Molecular mechanisms underlying hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *J Nall Cancer Inst* 1996; 88: 240–251.

10. Matholl ET, Shappell H, Brielley K, Bemhardt BA, McKinna W, Peshikin BN. What would you do? Specialists perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2482–2492.

11. Boland CR, Koi M, Chang DK et al. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer* 2008; 7: 41–52.

12. Wimmer K, Etlzer J. Constitutional Mismatch-Repair Deficiency Syndrom: Have we so far seen only the tip of an iceberg? *Hum Genet*. 2008; 124(2): 105–122.

13. Ilenciková D, Ďurovčíková D, Wimmer K, Rybárová A, Zatková A, Kovács L. „Café au lait“ makuly v diagnostike detských nádorových ochorení. *Česká a slovenská pediatrie* 2009; 9: 13–17.

14. Jass JR. Familial colorectal cancer, pathology and molecular characteristics. *Lancet Oncol* 2000; 1: 220–226.

15. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicalaides NC, Lynch HT, Walson P. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996; 2: 169–74.

Viac informácií nájdete na

www.solen.sk

- Sekcia sestier pracujúcich v onkológii Slovenskej spoločnosti sestier a pôrodných asistentiek Slovenskej lekárskej spoločnosti pozýva na celoslovenský seminár

Podujatie bude ohodnotené
6 kreditmi

Výživa onkologického pacienta

3. jún 2010

City Hotel Bratislava, Bratislava

www.solen.sk

HLAVNÍ PARTNERI



NUTRICIA

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová
SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava
tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384
e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION