

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom)

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch syndrome)

Plevová P.¹, Novotný J.², Šachlová M.³, Křepelová A.⁴, Foretová L.³

¹ Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava; Ústav patologie & Laboratoř molekulární patologie LF UP Olomouc

² Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši s. r. o., Nová Ves pod Pleší

³ Klinika komplexní onkologické péče, Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav Brno

⁴ Ústav biologie a lékařské genetiky FN Motol a 2. LF UK Praha

Recenze: Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutílková V., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petráková K., Pohlreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slaviček L., Šteková J., Štěpánková V., Vaňásek J., Vitek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědné geny: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní
Genetické testování indikuje klinický genetik.

Pracoviště poskytující analýzu genů v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. ÚBLG FN Praha-Motol (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fnmotol.cz) – mutační analýza genů *MLH1, MSH2, MSH6*
2. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno (RNDr. Eva Macháčková, Ph.D., emachack@mou.cz) – mutační analýza genů *MLH1, MSH2, MSH6*
3. Onkologické centrum Nový Jičín (Ing. Arpád Boday, arp.ad.boday@onkologickecentrum.cz; Ing. Radka Sítková, radka.sitkova@onkologickecentrum.cz, Ing. Petra Riedlová; petra.riedlova@onkologickecentrum.cz) – mutační analýza genů *MLH1, MSH2, MSH6*

Vyšetření nestability mikrosatelitů

1. ÚBLG FN Praha-Motol (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fnmotol.cz)

2. Gennet Praha (RNDr. Martina Putzová, martina.putzova@gennet.cz)
3. Onkologické centrum Nový Jičín (Ing. Arpád Boday, arp.ad.boday@onkologickecentrum.cz)

Imunohistochemické vyšetření exprese proteinů *MLH1, MSH2, event. MSH6 a PMS2* v nádorové tkáni

1. Ústav patologie a molekulární medicíny, FN Praha-Motol
2. Oddělení onkologické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno, MUDr. E. Krejčí, ekrejci@mou.cz
3. Ústav patologie, FN Ostrava
4. Onkologické centrum Nový Jičín (MUDr. Ivo Kašperčík, ivo.kaspercik@onkologickecentrum.cz)

Charakteristika syndromu

HNPCC je spojen se 28–75% celoživotním rizikem kolorektálního karcinomu (CRC) u mužů a 24–52% rizikem u žen; může být přítomno určité množství polypů tlustého střeva (počet nepřesahuje 100 polypů). Osoby s HNPCC, které onemocněly kolorektálním karcinomem, mají 16% pravděpodobnost při

Podpořeno MSM 6198959216, MZO MOU 2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.
Fakultní nemocnice Ostrava
Oddělení lékařské genetiky
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: pavlina.plevova@fnspso.cz

10letém sledování, že onemocní dalším nádorem tlustého střeva. Ženy s HNPCC mají 27–71% riziko onemocnění karcinomem endometria a přibližně 3–13% riziko onemocnění karcinomem vaječníků. HNPCC je také spojen se zvýšeným rizikem karcinomu žaludku (celoživotní riziko 2–13%), urotraktu (1–12%), hepatobiliárního systému (2%), tenkého střeva (4–7%, tj. 25–100násobně

vyšší oproti ostatní populaci) a nádoru mozku (1–4%) [25]. Riziko nádorů prsu může být mírně zvýšeno. Nádorová onemocnění u HNPCC vznikají v mladém věku a mohou být mnohočetná. Defekt systému oprav chybného párování bází vede k nestabilitě mikrosatelitů v DNA nádoru. Tento rys bývá přítomen u více než 90% nádorů tlustého střeva u osob s HNPCC, zatímco ve sporadických nádorech je detekován u asi 15% případů. Vyšetření nestability mikrosatelitů je o něco citlivější než imunohistochemické vyšetření (98% vs 94%) [25]. Přidání protilátky proti proteinu PMS2 do spektra vyšetření zvyšuje senzitivitu imunohistochemického vyšetření. Imunohistochemické vyšetření pomocí protilátek proti příslušným proteinům může poukázat na kauzální gen – bývá přítomna ztráta příslušného proteinu. Většina autorů proto doporučuje provedení imunohistochemie v rodinách s vysokou pravděpodobností nálezu mutace (tj. Amsterdamská kritéria II – viz níže). Vzhledem k nižší senzitivě imunohistochemického vyšetření je doporučováno vyšetření nestability mikrosatelitů v případech s vysokou pravděpodobností, že se jedná o Lynchův syndrom, avšak imunohistochemie prokáže normální expresi proteinů. V rodinách se středně vysokou pravděpodobností nosičství mutace lze použít vyšetření nestability mikrosatelitů nebo imunohistochemii v závislosti na zkušenosti pracoviště. Preferováno je vyšetření tkáně kolorektálního karcinomu, není-li k dispozici, lze vyšetřit endometriální karcinom nebo adenomatózní polyp s vědomím, že citlivost obou metod je v těchto tkáních nižší oproti kolorektálnímu karcinomu.

U pacientů s HNPCC mohou být také přítomny sebaceózní karcinomy. Benigní nebo maligní sebaceózní kožní nádory v kombinaci s interními malignitami patří do klinického obrazu **syndromu Muir-Torreové**; u jedinců s tímto syndromem jsou nacházeny mutace v genech *MLH1* nebo *MSH2*.

Také glioblastoma multiforme patří do klinického obrazu HNPCC. Výskyt nádoru mozku v kombinaci s kolorektálním karcinomem je nazýván **Turcotovým syndromem**. Glioblastomy u tohoto syndromu vznikají v mladém věku (typicky ve věku

pod 20 let) a bývá pro ně typická nestabilita mikrosatelitů.

Velmi vzácně byly popsány situace, kdy se u dětí s mutací genů *MLH1* nebo *MSH2* na obou alelách vyskytla nádorová onemocnění v dětském věku ve smyslu hematologických malignit, neuroblastomu, kolorektálního karcinomu.

Koloskopické sledování osob s HNPCC vede k detekci kolorektálního karcinomu v časném stadiu, k 63% snížení rizika kolorektálního karcinomu a významnému snížení mortality spojené s tímto onemocněním.

Indikace k vyšetření genů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*

Amsterdamská kritéria I [23]

1. V rodině jsou alespoň tři pacienti s karcinomem tlustého střeva, jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou.
2. Jsou postiženy alespoň dvě generace.
3. Alespoň jeden nemocný byl mladší 50 let v době diagnózy.
4. Nádor byl ověřen patologem.
5. Je vyloučena familiární adenomatózní polypóza.

Amsterdamská kritéria II [24]

1. V rodině jsou alespoň tři příbuzní s karcinomem sdruženým s HNPCC (kolorektální karcinom, karcinom endometria, tenkého střeva, ureteru a ledvinové pánvičky), jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou.
2. Jsou postiženy alespoň dvě generace.
3. Alespoň jeden nemocný byl mladší 50 let v době diagnózy.
4. Nádor byl verifikován patologem.
5. Je vyloučena familiární adenomatózní polypóza.

Revidovaná kritéria z Bethesdy pro testování nestability mikrosatelitů nebo imunohistochemické vyšetření exprese proteinů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, event. *PMS2* v nádorech [22]

1. Kolorektální karcinom diagnostikovaný u pacienta mladšího 50 let.
2. Přítomnost synchronních nebo metachronních karcinomů střeva nebo jiných nádorů sdružených s HNPCC (karcinom kolorekta, endometria, žaludku, tenkého střeva, ovaria, pankreatu, ureteru a pánvičky, biliárního traktu, mozku – glioblastom, kůže – ade-

nomy sebaceózních žláz a keratoakanthomy), bez ohledu na věk.

3. Kolorektální karcinom s histologií odpovídající vysokému stupni MSI (MSI-H), diagnostikovaný u pacienta mladšího 60 let (přítomnost tumor-infiltrujících lymfocytů, lymfocytární reakce podobná Crohnově chorobě, mucinózní charakter, medulární růst, prstencové buňky v nádoru).
4. Kolorektální karcinom diagnostikovaný u jednoho nebo více příbuzných prvního stupně s nádorem charakteristickým pro HNPCC, jeden z nádorů je diagnostikován před 50. rokem věku.
5. Kolorektální karcinom diagnostikovaný u dvou nebo více příbuzných prvního nebo druhého stupně s nádory sdruženými s HNPCC, bez ohledu na věk.

Pro výběr rodin k testování instability nebo k imunohistochemické analýze HNPCC by měla být používána revidovaná kritéria z Bethesdy, pro molekulárně genetické testování Amsterdamská kritéria II. Přibližně u 50% rodin, které splňují Amsterdamská kritéria II, a 10–20% rodin, které splňují revidovaná kritéria z Bethesdy, je detekována zárodečná mutace v některém z genů. Při použití Amsterdamských kritérií II je zachyceno kolem 40% HNPCC, při použití revidovaných kritérií z Bethesdy kolem 90% HNPCC. To znamená, že jsou-li použita revidovaná kritéria z Bethesdy, asi 10% nosičů mutací nebude zachyceno, a to většinou u pacientů s kolorektálním karcinomem diagnostikovaným ve věku 50–60 let. Podle revidovaných kritérií z Bethesdy by měl být u těchto pacientů brán zřetel na přítomnost histologických charakteristik suspektních z HNPCC; pokud tyto rysy nádor má, měla by být vyšetřena nestabilita mikrosatelitů. S ohledem na vysoké náklady, které jsou spojené s vyšetřováním veškerých případů kolorektálního karcinomu na nestabilitu mikrosatelitů nebo imunohistochemicky na ztrátu proteinů, revidovaná kritéria z Bethesdy jsou nyní považována za nejvhodnější kritéria k selekci pacientů pro genetické vyšetření. Probíhá hodnocení alternativního přístupu, a to používání počítačových modelů k predikci pravděpodobnosti nosičství mutace v genech systému

chybného párování bází. Je však možné, že s ohledem na studie, které prokazují, že nestabilita mikrosatelitů je prediktivním faktorem pro terapeutickou odpověď na 5-fluorouracil, bude časem standardní vyšetřování širšího spektra pacientů s kolorektálním karcinomem, ne-li všech [25].

Rodinám by mělo být nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování.

Prediktivní vyšetření je indikováno po dosažení plnoletosti. Jedinou výjimkou by vzácně mohla být situace, kdy by bylo riziko homozygotní mutace u dítěte.

Prenatální diagnostika není indikována vzhledem k tomu, že se jedná o dobře preventabilní onemocnění se začátkem v dospělém věku. Jedinou výjimkou by vzácně mohla být situace, kdy by bylo riziko homozygotní mutace u plodu.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

Doporučení ke sledování

- celkové fyzikální vyšetření lékařem (onkolog, gastroenterolog) 1krát ročně včetně kožní kontroly, orientačního neurologického vyšetření, kontroly štítnice (s ohledem na další možná rizika nádorů, viz výše)
- koloskopie 1krát za 2 roky (v případě patologie ročně) od 20 let věku s provedením testu na okultní krvácení do stolice v meziobdobí nebo se začátkem o 10–15 let dříve než kolorektální karcinom u nejmladšího člena rodiny (platí, co je dříve), v případě patologie 1krát ročně; horní věková hranice pro sledování by měla být stanovena individuálně s ohledem na celkový zdravotní stav pacienta
- gynekologické vyšetření 1krát ročně od 18 let věku
- transvaginální ultrazvuk + marker CA125 1krát ročně od 20 let věku, 2krát ročně od 30 let věku (dle možností v onkogynekologickém centru)
- aspirační biopsie endometria, event. včetně cytologického stěru děložní sliznice 1krát ročně od 30 let věku nebo od věku o 5–10 let mladším, než je nejmladší člen rodiny s endometriálním karcinomem (podle současných studií

není transvaginální UZ vyšetření schopno detekovat endometriální karcinom v časném stadiu, z tohoto důvodu je doporučováno provedení biopsie endometria; transvaginální UZV je indikován pro detekci event. nádorových onemocnění vaječníků; účinnost sledování pro endometriální karcinom není jednoznačná)

- UZ břicha 1krát ročně od 30 let
- moč chem. + sed. 1krát ročně od 30 let (cytologické vyšetření moče není podle posledních studií přínosem a nelze je doporučit)
- gastrokopie 1krát za 3–4 roky od 35 let nebo ve věku o 5–10 let mladším, než je nejmladší člen rodiny s karcinomem žaludku (platí, co je dříve); týká se rodin s výskytem karcinomu žaludku
- nádorové markery dle zvážení onkologa, význam v prevenci je sporný
- v případech GIT obtíží nevysvětlených koloskopickým a gastrokopickým nálezem je indikováno vyšetření tenkého střeva k vyloučení karcinomu v této lokalizaci
- samovyšetřování prsou, UZV vyšetření prsou 1krát ročně od 35 let věku, mamografie 1krát ročně od 45 let věku
- urologické vyšetření včetně PSA od 40 let ročně

Poučení pacienta o příznacích kolorektálního a endometriálního karcinomu a karcinomu žaludku, příznacích event. mozkových nádorů, hematologických malignit, o charakteru suspektních kožních lézí a o nutnosti odborného vyšetření mimo plánovanou dispenzární kontrolu v případě problémů.

Poučení pacienta o důležitosti úpravy životosprávy a životního stylu.

Možnosti profylaktických chirurgických výkonů

- profylaktická hysterektomie by měla být nabídnuta ženám – nosičkám mutace v genu *MSH6* po menopauze; profylaktická hysterektomie s bilaterální adnexektomií lze nabídnout nosičkám mutací v genech *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, nejlépe ve věku 35–40 let, event. později, přeje-li si žena ještě těhotenství, a ženám, které se podrobí operaci pro kolorektální karcinom
- profylaktická kolektomie není vzhledem k výraznému zhoršení kvality života běžně indikována, lze ji zvážit u pacienta s výraznou kancerofobií na jeho žádost

Specifika léčby pacientů s HNPCC

- před resekcí nádoru kolorekta je důležité kompletně vyšetřit tlusté střevo, případně vyšetřit i sliznici děložní a vaječníky, vzhledem k riziku přítomnosti synchronního nádoru
- otázka rozsahu výkonu při zjištění kolorektálního karcinomu; vzhledem k relativně vysokému riziku onemocnění metachronním nádorem kolorekta lze pacientovi nabídnout provedení subtotální kolektomie s ileorektální anastomózou (tento výkon u pacienta ve věku pod 47 let vede ke zvýšení „life expectancy“ o 2,3 let, avšak na úkor snížení kvality života (průjmy))
- chemoterapeutika užívaná k léčbě kolorektálního karcinomu (CRC) zahrnují 5-fluorouracil s leukovorinem, oxaliplatinem a irinotecanem nebo bez nich; účinnost těchto léčiv u pacientu s HNPCC nebo nádory s nestabilitou mikrosatelitů není známa; podle některých studií jsou tyto nádory rezistentní k 5-fluorouracilu,

Tab. 1. Odhadovaná empirická rizika dle rodinné anamnézy [7].

populační riziko		2 %*
příbuzný 1. stupně s dg. CRC pod 45 let	5krát	(10 %)
příbuzný 1. stupně s dg. CRC nad 45 let	3krát	(6 %)
příbuzný 1. a 2. stupně v linii s dg. CRC	4krát	(8 %)
oba rodiče s CRC	5krát	(11 %)
dva příbuzní 1. stupně v linii s CRC	8krát	(17 %)
tři příbuzní 1. stupně v linii s CRC	25krát	(50 %)

*V ČR je kumulativní riziko CRC do 74 let pro muže 7,32 %, pro ženy 3,6 %.

avšak prozatím nejsou výsledky zralé k definitivním doporučením

- pacientce s kolorektálním karcinomem lze nabídnout profylaktickou hysterektomii, event. s adnexektomií (viz výše)

Doporučený protokol preventivního sledování u osob s vyšším rizikem kolorektálního karcinomu (tab. 1) dle rodinné anamnézy (HNPCC nebylo potvrzeno genetickým testováním, nebo testování nebylo provedeno pro nesplnění kritérií), neplatí pro FAP.

Základní doporučení

1. Test na okultní krvácení ročně 10 let před nejčasnějším věkem výskytu nádoru v rodině (nejpozději od 50 let) a dále ročně mezi koloskopiami. Při makroskopickém výskytu krve ve stolici provedení koloskopie okamžitě, test na okultní krvácení neprovádět.
2. Koloskopie v 2–5letých intervalech (5letý interval v případě normálního nálezu v tlustém střevě, při nálezu benigních změn každé 2–3 roky dle typu změn, jako je četnost a velikost adenomů, dysplastické změny) s počátkem sledování 5–10 let před nejčasnějším věkem výskytu nádoru v rodinné anamnéze.

U rodin, které splňují Amsterdamská kritéria a u nichž je pravděpodobnost dědičnosti vysoká, je vhodné dodržovat doporučení jako u HNPCC, viz navržená pravidla.

Literatura

1. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA et al. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430–433.
2. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214–218.
3. Foretová L, Šachlová M, Křepelová A. Genetické poradenství a testování u rodin s dědičným rizikem kolorektálního karcinomu. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 1999; 53 (Suppl): 84–85.
4. Franková V, Židovská J, Krutilková V et al. Psychosociální faktory spojené s genetickým testováním, některých dědičně podmíněných nádorových onemocnění. *Čas Lék Česk* 2003; 14(10): 599–602.
5. Goetz P, Krutilková V. Kancerogeneze. *Postgrad Med* 2002; 4(5): 544–551.
6. Green SE, Bradburn DM, Varma JS et al. Hereditary non polyposis colorectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1998; 13: 3–12.
7. Hodgson SV, Foulkes WD, Eng Ch et al. *A Practical Guide to Human Cancer Genetics*. Cambridge: University Press 2007.
8. <http://www.nccn.org>
9. Chen LM, Yang KY, Little SE et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 18–25.
10. Kleibl Z, Havranek O, Hlavata I et al. The CHEK2 gene I157T mutation and other alterations in its proximity increase the risk of sporadic colorectal cancer in the Czech population. *Eur J Cancer* 2009; 45(4): 618–624.
11. Krutilková V, Havlovicová M, Goetz P. Specializované genetické poradenství u dětských a dospělých onkologických pacientů. *Čas Lék Česk* 2002; 141(1): 23–27.
12. Křepelová A, Pavlíková K, Plevová P. Diagnostika Lynchova syndromu – nové geny a metody. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 76–81.
13. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293: 1979–1985.
14. Plevová P, Bouchal J, Fiurásková M et al. PML and TRF2 protein expression in hereditary and sporadic colon cancer. *Neoplasma* 2007; 54(4): 269–277.
15. Plevová P, Křepelová A, Papežová M et al. Immunohistochemical Detection of the hMLH1 and hMSH2 Proteins in Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer and Sporadic Colon Cancer. *Neoplasma* 2004; 51(3): 204–208.
16. Plevová P, Sedláková E, Zapletalová J et al. Expression of the hMLH1 and hMSH2 Proteins in Normal Tissues in Relationship to Cancer Predisposition in Hereditary Non-polyposis Colon Cancer. *Virchows Arch* 2005; 446(2): 112–119.
17. Plevová P, Šilhánová E, Foretová L. Vzácné hereditární syndromy s vyšším rizikem vzniku nádorů. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 68–75.
18. Plevová P, Sedláková E, Papežová M et al. Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Colorectal Tumors with and without Microsatellite Instability. *Virchows Arch* 2004; 445(1): 99–100.
19. Pratt CB, Parham DM, Rao BN et al. Multiple colorectal carcinomas, polyposis coli and neurofibromatosis. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1170–1172.
20. Ricciardome MD, Özcelik T, Cevher B et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type I. *Cancer Res* 1999; 59: 290–293.
21. Šachlová M, Foretová L. Střevní polypózní syndromy a dědičnost kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 1998; 11(4): 107–111.
22. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–268.
23. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424–425.
24. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–1456.
25. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353–362.
26. Watson P, Lynch PT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677–685.
27. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP et al. The risk of endometrial cancer in hereditary non polyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994; 96: 516–520.