

Abstrakt

Lynchův syndrom (LS), dříve nazývaný hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), je familiární karcinomový syndrom s autozomálně dominantním vzorem dědičnosti. Jeho podkladem je nejčastěji zárodečná mutace některého z tzv. mismatch repair (MMR) genů, které jsou odpovědné za opravy chyb vznikajících při replikaci DNA. Dysfunkce tohoto opravného systému vede ke vzniku a progresi nádorů, především kolorektálních karcinomů (CRC). Podle literatury tvoří LS 3-5 % ze všech CRC.

Mezi extrakolonické nádory asociované s LS patří karcinom endometria, ovária, žaludku, tenkého střeva, pankreatu, hepatobiliárního traktu, horního uroteliálního traktu, tumory mozku a sebaceózní nádory kůže. Typickým znakem tumorů asociovaných s LS, při porovnání s běžnou populací, je vznik v časnějším věku. Malignita je většinou prvním projevem a diagnostika LS je tak důležitá nejen pro pacienta samotného a jeho další management, ale především také pro jeho rodinné příslušníky. Výjimku může tvořit vznik sebaceózních tumorů kůže předcházejících interní malignity u jedné z fenotypických variant LS, tzv. Muir-Torre syndromu.

Vhodně zvolenými screeningovými metodami lze předejít vzniku maligních tumorů zachycením jejich premaligních lézí, nebo alespoň docílit záchytu časných stádií maligních nádorů. Pro diagnózu LS je nutné molekulárně genetické potvrzení zárodečné mutace. Vzhledem k finanční a technické náročnosti tohoto vyšetření je nezbytné vybrat vhodné pacienty pomocí dalších vyšetřovacích metod. Tyto metody se zaměřují na identifikaci tzv. mikrosatelitní nestability (MSI) vznikající při dysfunkci MMR systému. Průkaz MSI probíhá buďto nepřímo pomocí imunohistochemického průkazu exprese nejdůležitějších MMR proteinů (MLH1, PMS2, MSH2 a MSH6) nebo přímo molekulárně genetickým stanovením MSI. Užití těchto metod lze cíleněji aplikovat na podkladě vyšetření histomorfologických znaků tumoru asociovaných s MSI. Pro vyloučení somatických (epi)mutací způsobující MSI u sporadických karcinomů se dále provádí genetické vyšetření mutace V600E genu *BRAF* a hypermetlace promotoru genu *MLH1*.

Pro diagnózu LS, management pacienta a jeho rodinných příslušníků jsou nejdůležitějšími faktory správná koordinace vyšetřovacích metod s ohledem na možnosti laboratoře a fungující spolupráce s klinickými lékaři, především chirurgy, internisty, onkology, a klinickými genetiky.