

Nové poznatky o geneticky podmíněných nádorech tlustého střeva a polypózách gastrointestinálního traktu

An Update on Inherited Colon Cancer and Gastrointestinal Polyposis

Plevová P.

Katedra biomedicinských oborů, LF Ostravské univerzity
Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

Souhrn

Východiska: Je odhadováno, že 5–10 % zhoubných nádorů kolorekta vzniká na podkladě známého genetického syndromu. Jedinci s dědičnou predispozicí k nádorům kolorekta mají také zvýšené riziko vzniku extrakolických nádorových onemocnění. Dědičné formy těchto nádorů jsou obecně děleny na polypózní a nepolypózní. Rozšíření metody sekvenace nové generace zejména ve smyslu testování panelu genů do rutinní laboratorní praxe významně zjednodušilo diagnostiku genetických příčin těchto onemocnění. **Cíl:** Shrnout současné poznatky o příčinách, klinickém obrazu, diagnostických kritériích a doporučeních týkajících se preventivního sledování rizikových osob u syndromů dědičné predispozice ke gastrointestinálním polypózám a nádorům kolorekta, které byly definovány v poslední době a které jsou detekovány v rámci genetického testování panelů genů pro hereditární nádorová onemocnění metodou sekvenace nové generace. Je zahrnut syndrom konstitučního deficitu systému oprav chybného párování bází (bialelické mutace genů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), adenokarcinom žaludku a proximální polypóza žaludku (gen *APC*), polypóza v důsledku mutací genu *NTHL1*, polypóza spojená s opravnou funkcí polymerázy (geny *POLD1*, *POLE*), syndrom juvenilní polypózy (geny *SMAD4* a *BMPR1A*) a syndrom pilovité polypózy. Dalším cílem je uvést nové poznatky u syndromů, které jsou již dlouhodobě diagnostikovány, vč. hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu (Lynchova syndromu), familiární adenomatózní polypózy, polypózy v důsledku mutací genu *MUTYH*, Peutzova-Jeghersova syndromu a syndromu Cowdenova / *PTEN* hamartomatózních nádorů. **Závěr:** Povědomost o existenci těchto syndromů umožňuje časnou diagnózu a prevenci nádorů u postižených osob a jejich příbuzných. Genetické poradenství, prediktivní testování rizikových členů rodiny a screening predisponovaných osob přináší významnou výhodu mnoha generacím v těchto rodinách.

Klíčová slova

polypy tlustého střeva – kolorektální karcinom – žaludek – polypy – geny – sekundární prevence

Děkuji MUDr. Lence Foretové, Ph.D., (Masarykův onkologický ústav, Brno) za kritickou revizi rukopisu a cenné rady.

Thank to Lenka Foretová, M.D., PhD, (Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno) for a critical review of the manuscript and valuable advices.

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has 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 zaslané do biomedicinských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



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

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2019

Přijato/Accepted: 6. 6. 2019

doi: 10.14735/amko2019S97

Summary

Background: It is estimated that 5–10% of colorectal cancers arise due to a known genetic syndrome. Individuals with these cancer syndromes are also at risk of extracolonic cancers. Polyposis and nonpolyposis hereditary syndromes are generally recognized. Inclusion of next-generation sequencing technology, especially multiple-gene panel testing, in routine laboratory practice has made identifying the causes of these diseases significantly easier. **Purpose:** To summarize current knowledge of the causes, clinical manifestations, diagnostic criteria, and recommendations for presymptomatic screening of individuals at risk of hereditary gastrointestinal polyposis and colorectal cancer syndromes. We discuss currently defined syndromes detected by multiple-gene panel next-generation sequencing; these include constitutional mismatch repair deficiency (biallelic *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* gene mutations), gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (*APC* gene), *NTHL1*-associated polyposis, polymerase proofreading-associated polyposis (*POLD1*, *POLE* genes), juvenile polyposis (*SMAD4*, *BMPR1A* genes), and serrated polyposis syndromes. Another aim is to summarize recent knowledge about well-known syndromes, including hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndrome), familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, and Peutz–Jeghers and Cowden/*PTEN* hamartoma tumor syndromes. **Conclusion:** Awareness of hereditary polyposis/colon cancer syndromes enables early diagnosis and prevention of cancer in affected individuals and their relatives. Genetic counseling, presymptomatic testing of at-risk individuals, and efficient screening may be beneficial for affected families.

Key words

colonic polyps – colorectal neoplasms – stomach – polyps – genes – secondary prevention

Úvod

Je odhadováno, že 20–30 % případů kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) je familiárních, přičemž 5–10 % jich vzniká na podkladě známého genetického syndromu [1]. Dědičné formy nádorů kolorekta jsou obecně děleny na polypózní a nepolypózní. Jedinci s dědičnou predispozicí k CRC mají zvýšené riziko vzniku časného CRC, metachronních nádorů

a extrakolických manifestací. Odhalení takových osob je důležité, aby jim bylo možné nabídnout adekvátní prevenci s možností časně detekce a léčby příslušných malignit s cílem snížit morbiditu a mortalitu [2].

Rychlý rozvoj aplikace metody sekvenace nové generace umožnil objev nových genů, jejichž mutace zvyšují rizika vzniku gastrointestinální polypózy a nádorových onemocnění vč. CRC. Rozšíření

metody sekvenace nové generace zejména ve smyslu testování panelu genů do rutinní laboratorní praxe pak významně zjednodušilo diagnostiku genetických příčin těchto onemocnění. Současné testování desítek genů přináší často nečekaná odhalení příčin nádorových onemocnění.

V tomto přehledu se zabýváme syndromy dědičné predispozice ke gastrointestinální polypóze a CRC, které jsou v současnosti dobře definovány. Informace o nejčastějších syndromech vč. hereditárního nepolypózního CRC (Lynchova syndromu), familiární adenomatózní polypózy, polypózy v důsledku mutací genu *MUTYH*, Peutzova–Jeghersova a Cowdenova syndromu, doporučení k jejich genetickému testování a sledování již byly podrobně zpracovány v české odborné literatuře [3–6]. U těchto klinických jednotek uvádíme pouze základní a aktualizované informace týkající se gastrointestinálního traktu s ohledem na nové poznatky.

Z histopatologického hlediska lze polypy rozdělit na adenomy, pilovité polypy a hamartomy. Genetické příčiny těchto jednotlivých typů polypů jsou uvedeny v tab. 1 [7].

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)

Doplnění k publikovanému článku Plevová et al: Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom) [3].

Tab. 1. Histopatologická klasifikace polypů a jejich genetické příčiny (modifikováno podle [7]).

Adenomy

1. hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)
2. syndrom konstitučního deficitu systému oprav chybného párování bází
3. familiární adenomatózní polypóza
4. adenokarcinom žaludku a proximální polypóza žaludku
5. polypóza v důsledku mutací genu *MUTYH*
6. polypóza v důsledku mutací genu *NTHL1*
7. polypóza spojená s opravnou funkcí polymerázy

Hamartomy

8. Peutzův–Jeghersův syndrom
9. Cowdenův syndrom / syndrom *PTEN* hamartomů a nádorů
10. syndrom juvenilní polypózy

Pilovité polypy

11. syndrom pilovité polypózy

Tab. 2. Riziko nádorů u pacientů s Lynchovým syndromem [7].

Typ nádoru	Běžné populační riziko	Riziko u Lynchova syndromu	Průměrný věk diagnózy u Lynchova syndromu (v letech)
kolorektální karcinom	5–6 %*	70–80 %	41–54
endometriální karcinom	2,70 %	30–40 %	65
ovariální karcinom	1,60 %	4–20 %	43–45
karcinom žaludku	< 1 %	0,2–13 %	49–55
karcinom močového měchýře z přechodných buněk	< 1 %	0,2–25 %	52–60
karcinom tenkého střeva	< 1 %	0,4–12 %	46–49
nádory mozku / centrálního nervového systému	< 1 %	1–4 %	50
sebaceózní nádory kůže	< 1 %	1–9 %	neuveďeno

* upraveno pro českou populaci

Některé zdroje uvádějí také vyšší riziko vzniku nádoru pankreatu, žlučníku a žlučových cest [7,13].

Odpovědné geny: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, delece 3' konce genu *EPCAM*

Dědičnost: autozomálně dominantní

Prevalence: 1 : 2 000 [8]

Charakteristika syndromu

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC) neboli Lynchův syndrom je nejčastějším syndromem dědičné predispozice k CRC. Uvádí se, že je zodpovědný za 2–3 % všech těchto onemocnění [2].

Průměrný věk diagnózy CRC je 45 let (oproti 69 roků u sporadických nádorů) [9]. Nádory jsou většinou proximálně od slezinného ohbí, mají vysoký stupeň nestability mikrosatelitů a histologické rysy charakterizované špatnou diferenciací, Crohn-like lymfocytární infiltrací, lymfoidními shluky v okrajích nádoru, mucinózními rysy, buňkami ve tvaru pečetiho prstene nebo medulární diferenciací [7,10]. Často bývají přítomny synchronní nádory a metachronní nádory [11]. Přestože histologické rysy zjevně svědčí pro vysoce rizikové charakteristiky nádorů, ve skutečnosti mají CRC vzniklé v souvislosti s HNPCC nižší tendenci k metastatickému šíření do lymfatických uzlin a ke vzdáleným metastázám ve srovnání s nádory sporadickými [2,10]. Název „nepolypózní“ je zavádějící, neboť i u hereditárního nepolypózního syndromu mohou být přítomny polypy jako prekurzorové léze.

Většinou se histologicky jedná o adenomy, které mají typicky vilózní charakter růstu a vysoký stupeň dysplazie [12]. Vývoj adenomu do karcinomu je zde urychlen; nádory se mohou vyvinout během 5letého intervalu i dříve oproti 10 i víceletému intervalu v případě sporadických nádorů [2].

Pacienti s HNPCC mají zvýšené riziko extrakolických malignit (tab. 2) [7,13]. Nádory žaludku bývají typicky intestinálního typu s tubulární nebo difúzní architekturou; acinózní diferenciací je vzácná. Tyto nádory často vznikají v terénu atrofie žaludku a intestinální metaplasie nebo chronické gastritidy způsobené infekcí *Helicobacter pylori* [14].

Genetika

Ačkoli většina případů onemocnění je způsobena patogenními mutacemi některého z genů systému oprav chybného párování bází (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) [15], byly popsány rodiny, v nichž byla příčinou Lynchova syndromu tzv. konstituční epimutace (tj. hypermetylace promotoru) genů *MLH1* nebo *MSH2* [16]. Konstituční epimutace znamená konstituční transkripční útlum genů epigenetickými mechanismy, aniž by byla přímo změněna sekvence genu [17]; jedná se o stabilní genetické abnormality přítomné v normální tkáni [18]. Konstituční epimutace genu *MSH2* jsou sekundární v důsledku zárodečných delecí genu *EPCAM* v pozici cis a jsou dě-

děny autozomálně dominantně [19]. Způsob přenosu konstituční epimutace genu *MLH1* závisí na jejím mechanismu vzniku. Konstituční epimutace genu *MLH1* lze rozdělit do dvou kategorií: 1) epimutace vzniklé spontánně, jsou reverzibilní mezi generacemi, i když někdy mohou být přeneseny do další generace nemendelistickým způsobem dědičnosti (primární epimutace genu *MLH1*); 2) mendelistická epimutace, která je děděna klasickým autozomálně dominantním typem dědičnosti v důsledku přítomnosti sekvenční genetické změny v pozici cis (sekundární/geneticky podmíněná epimutace genu *MLH1*) [17,20]. Primární konstituční metylace genu *MLH1* může být příčinou až 3 % případů Lynchova syndromu a je nacházena přibližně u 10 % pacientů s imunohistochemickou ztrátou exprese proteinu MLH1 [16]. Většinou vzniká *de novo* v časném stupni embryogeneze [20,21].

Screeningové testování – nestabilita mikrosatelitů, imunohistochemie

Stanovení nestability mikrosatelitů v nádorové tkáni je využíváno u pacientů s CRC pro rozhodnutí o léčbě [22]. Stanovení nestability mikrosatelitů pomocí polymerázové řetězové reakce je vysoce efektivní proces s 93% senzitivitou. Je-li vysoký stupeň nestability zjištěn ve dvou nebo více z pěti testovaných mikrosatelitních markerů, je nádorová tkáň klasifikována jako vysoce nestabilní [23].

Je-li testování provedeno pomocí panelu většího počtu mikrosatelitních markerů, nádor je považován za vysoce nestabilní, pokud je nestabilita zjištěna ve více než 30 % markerů. Sporadické nádory mají mikrosatelity obvykle stabilní [2].

Všichni pacienti, u nichž byl zjištěn vysoký stupeň nestability mikrosatelitů v nádoru, by měli být indikováni ke genetické konzultaci. Měly by být vyloučeny zárodečné mutace *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2* a delece genu *EPCAM* v rámci testování panelu genů pro hereditární nádorová onemocnění metodou sekvenace nové generace, popř. konstituční epimutace genu *MLH1*. Přibližně v 15 % je nacházen vysoký stupeň nestability mikrosatelitů u nádorů sporadických, pravděpodobně jako důsledek epigenetických změn charakteru hypermetylace oblasti promotoru genu *MLH1*. Tyto nádory obvykle nesou somatické mutace v genu *BRAF*, což je odlišuje od nádorů na podkladě zárodečných mutací genů pro Lynchův syndrom, které somatické mutace v genu *BRAF* obvykle nenesou [2,24]. Přítomnost somatické mutace genu *BRAF* v nádorové tkáni obvykle vylučuje diagnózu Lynchova syndromu [25].

Přibližně 90 % nádorů u Lynchova syndromu vykazuje nestabilitu mikrosatelitů [26]. Imunohistochemická ztráta exprese proteinů *MSH6*, *PMS2* nebo *MSH2* obvykle svědčí pro Lynchův syndrom. Naproti tomu ztráta exprese proteinu *MLH1*, obvykle kombinovaná se ztrátou exprese *PMS2*, je často důsledkem somatické hypermetylace promotoru genu *MLH1* u sporadických CRC s vysokým stupněm nestability mikrosatelitů. V tom případě by mělo být doplněno testování na hypermetylacii promotoru genu *MLH1* a somatickou mutaci p.V600E v genu *BRAF* [27], přičemž vyšetření hypermetylace promotoru genu *MLH1* je citlivější [7]. U pacientů, kteří onemocní CRC ve věku pod 50 let a mají normální expresi všech čtyř proteinů, je diagnóza Lynchova syndromu málo pravděpodobná. Přesto by měli být vzhledem k mladému věku odesláni ke genetické konzultaci [7].

Doporučení ke sledování

Koloskopické sledování rizikových osob by mělo být prováděno jednou za

1–2 roky od 20 až 25 let nebo o 2–5 let dříve, než byl diagnostikován nejčastější CRC v rodině; platí, co nastane dříve [11,28].

Syndrom konstitučního deficitu systému oprav chybného párování bází

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

Dědičnost: autozomálně recesivní

Incidence: 1 : 1 000 000 [29]

Charakteristika syndromu

Syndrom konstitučního deficitu systému oprav chybného párování bází (constitutional mismatch repair deficiency – CMMRD) je způsoben bíaleckými zárodečnými mutacemi některého z genů systému chybného párování bází. V důsledku k diagnóze je často zjišťovaná konsanguinita [30,31]. Je klinicky charakterizován adenomatózními polypy, z nichž vzniká adenokarcinom tenkého nebo tlustého střeva v časném věku (40 % pacientů), kožními lézemi, mozkovými nádory (50 % pacientů) a hematologickými malignitami (30 % pacientů) s manifestací od kojeneckého do mladého dospělého věku [7,32]. Nejčastější nádory jsou mozkové gliomy (často v kojeneckém věku, průměrný věk diagnózy 9,5 roku), non-hodgkinské lymfomy (5 let) a CRC (16 let) [29]. Polypy v colon byly popsány již v 6 letech. Nádorové spektrum závisí na tom, který gen je mutován. Pacienti s mutací genu *MSH2* nebo *PMS2* obvykle onemocní nádorem mozku ve věku do 10 let a více než 40 % pacientů homozygotních pro mutaci v genu *PMS2* onemocní druhou primární malignitou [33]. Naopak pacienti homozygotní pro mutace v genech *MLH1* a *MSH2* mají menší pravděpodobnost rozvoje druhé primární malignity (22 %). Důvodem je to, že pacienti s homozygotní mutací v genu *PMS2* obvykle přežijí první malignitu, zatímco pacienti s mutacemi genů *MLH1* a *MSH2* mívají agresivní formy hematologických malignit [29]. Nádory pacientů s tímto syndromem mají tzv. hypermutační fenotyp, kdy je detekováno ≥ 100 mutací / Mb (1 milion nukleotidových bází) oproti < 10 mutacím / Mb u jiných dětských nádorů [34,35]. Tato vysoká mutační aktivita vede k tvorbě mnoha neoantigenů, které jsou rozpozná-

vány imunitním systémem, a v nádorech je pak zjišťována vyšší denzita nádor-infiltrujících lymfocytů [36].

Nádory těchto pacientů jsou často rezistentní k cytostatikům, jejichž mechanismus účinku vyžaduje funkční systém chybného párování bází, např. k merkaptopurinu a temozolomidu, které jsou součástí léčebných schémat pro hematologické malignity a gliomy [37]. Naopak tyto nádory dobře reagují na imunoterapii pomocí inhibitorů kontrolních bodů („checkpoint inhibitors“) [34]. Další slibnou možností je vakcinace neoantigeny [38].

Diagnostická kritéria

Kritéria podle evropského konsorcia „Care for CMMRD“ [29] jsou uvedena v tab. 3.

Doporučení ke sledování [37]

- nukleární magnetická rezonance NMR mozku každých 6 měsíců od diagnózy (neprovádět počítačovou tomografii mozku z důvodu možné indukce nádorů ionizujícím zářením);
- koloskopické vyšetření od 6 let 1krát ročně, v případě nálezu polypů každých 6 měsíců; je důležité se zaměřit také na ploché polypy a nepolypoidní léze;
- u pacientů s high-grade dysplazií zvýšit kolektomii s ohledem na významné riziko rozvoje karcinomu;
- gastrokopie od 8 let 1krát ročně, v případě nálezu polypů 2krát ročně;
- neexistují efektivní screeningová opatření pro lymfoidní a jiné hematologické malignity, standardně lze doporučit vyšetření krevního obrazu a ultrazvuku břicha každých 6 měsíců;
- event. celotělová NMR 1krát ročně od 6 let.

Familiární adenomatózní polypóza

Doplnění k publikovanému článku Plelová et al: Familiární adenomatózní polypóza [4].

Odpovědný gen: *APC*

Dědičnost: autozomálně dominantní

Prevalence: 1 : 7 000 – 1 : 22 000 [39]

Charakteristika syndromu

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) dědičná autozomálně dominantně

a způsobená zárodečnými mutacemi genu APC je příčinou přibližně 0,5–1 % případů CRC [40]. Je charakterizována rozvojem četných kolorektálních adenomatózních polypů (obvykle nad 100, ale může být i 10–100 u atenuované formy), u nejtěžších forem je stupeň polypózy mimo možnosti efektivní endoskopické léčby. Počátek klasické formy polypózy s fenotypem tisíců polypů je obvyklý v adolescenci s progresí do CRC ve středním věku. Penetrance je 100 % [41].

Adenomy u FAP jsou obdobné jako sporadické adenomy, mají většinou tubulární architekturu s dysplazií nízkého stupně, ale mohou se vyskytnout také sesilní nebo propadlé léze. Jednotlivé dysplastické krypty (nazývané mikroadenomy, adenom jednotlivé krypty nebo aberantní kryptická ložiska) se mohou vyskytovat v tlustém střevě v makroskopicky normální sliznici. Tyto léze jsou u zdravých osob vzácné a nález dvou nebo více těchto ložisek je vysoce podezřelý z FAP [7].

U téměř všech pacientů s FAP se vyvinou duodenální adenomy a u 4–10 % duodenální adenokarcinom. Většina adenomů vzniká v periampulární oblasti a v distálních dvou třetinách duodena. Většina má tubulární architekturu a dysplazii nízkého stupně [42,43]. Jejunoileální adenomy jsou méně časté [43].

Více než 60 % pacientů s FAP má žaludeční polypy [42], přičemž přibližně 50 % jedinců s FAP nebo AFAP má v žaludku více než 100 polypů [44]. Dysplazie bývá nízkého stupně (96 % případů), s výhradně žaludečním (foveolárním) fenotypem [45]. Vzácně vzniká karcinom žaludku [46].

Klasická forma FAP je charakterizována sty až tisíci polypů v tlustém střevě, které se manifestují od časného dětství do 3. dekády (typicky v 16 letech), kdy počet polypů rychle narůstá. Riziko vzniku CRC je bez léčby téměř 100 % [47]. Někteří autoři rozlišují v klasické formě formu profúzní, která má agresivní fenotyp s časným počátkem rozvoje polypózy a rizikem rozvoje CRC ve věku 20–30 let, a formu středně těžkou [2]. Atenuovaná forma je charakterizována rozvojem 10–100 polypů ve věku 40–70 let (průměrný věk 55 let), kdy odhadované celoživotní riziko rozvoje CRC je 70 % [47].

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro syndrom konstitučního deficitu systému oprav chybného párování bází podle Evropského konsorcia Care for CMMRD [29].

Indikace k testování (malignity nebo premaligní stavy – jeden je nutný; v případě více než jednoho se body přidávají)	Více než 3 body
karcinom typický pro Lynchův syndrom* ve věku < 25 let	3 body
mnohočetné střevní adenomy ve věku < 25 let při vyloučení mutace v genech APC a MUTYH nebo ojedinělý dysplastický adenom (také ve věku < 25 let)	3 body
WHO grade III nebo IV gliom ve věku < 25 let	2 body
NHL T buněčné linie nebo sPNET ve věku < 18 let	2 body
jakákoli malignita u pacienta ve věku < 18 let	1 bod
Další rysy – je-li přítomen více než jeden, body se přidávají	
klinická diagnóza NF1 nebo více než 2 hyper-/hypopigmentace kůže (> 1 cm)	2 body
diagnóza Lynchova syndromu u příbuzného 1. a/nebo 2. stupně	1 bod
karcinom typický pro Lynchův syndrom*, high-grade gliom, sPNET nebo NHL	1 bod
sourozenec s nádorem dětského věku	1 bod
mnohočetné pilomatrikomy	2 body
jeden pilomatrikom	1 bod
ageneze corporis callosi nebo kavernom (neindukovaný léčbou)	1 bod
konsanguinita rodičů	1 bod
deficit / snížené hladiny IgG2/4 a/nebo IgA	1 bod
* kolorektum, endometrium, tenké střevo, renální pánvička, ureter, žlučové cesty, močový měchýř, žaludek	
WHO – Světová zdravotnická organizace, NHL – non-hodgkinský lymfom, sPNET – supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, NF1 – Recklinghausenova neurofibromatóza typu 1, Ig – imunoglobulin	

Diferenciálně diagnosticky je zapotřebí zdůraznit, že celoživotní kouření, zejména od mladého věku pod 20 let, a pravidelná konzumace piva či jiného alkoholu (zejména denně), mohou také zvyšovat pravděpodobnost mírného stupně mnohočetné střevní polypózy (Plevová, nepublikované pozorování).

Adenokarcinom žaludku a proximální polypóza žaludku

Odpovědný gen: APC (bodová mutace v promotoru 1B)

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní

Prevalence: neznámá

Charakteristika syndromu

Adenokarcinom žaludku a proximální polypóza žaludku (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach – GAPPS) je zvláštní fenotyp familiární adenomatózní polypózy. Mnohočetná polypóza žlázek žaludečního fundu (více než 100 polypů) pokrývá tělo a fundus žaludku, přičemž v jícnu, antru žaludku, pyloru, duodenu, tenkém a tlustém střevě se polypy nevykytují. Histologicky se jedná o polypy ze žlázek fundu, z nichž některé mohou být dysplastické [48]. Byly také popsány hyperplastické, čisté adenomatózní a smíšené adenomatózní a hyperplastické polypy s rysy polypů ze žlázek fundu.

Karcinom žaludku intestinálního nebo smíšeného typu je zjišťován u 13 % pacientů s GAPPS [48,49].

Pro srovnání – sporadické polypy ze žlázek fundu, které jsou zjišťovány u 5 % osob podstupujících gastrokopii [50] a jsou častější u osob léčených inhibitory protonové pumpy [51], bývají přítomny v nižším počtu a dysplazie je v nich extrémně vzácná [52]. Pokud se dysplazie ve sporadických polypech vyskytne, je obvykle nízkého stupně a nedochází k progresi do dysplazie vysokého stupně a karcinomu [44].

GAPPS má neúplnou penetranci, neboť u některých starších pacientů, obligatorních nosičů vlohy, byl zjištěn normální endoskopický nálezh [48]. Věk počátku GAPPS je variabilní, je popisován od 23 do 75 let, průměrný věk 50 let. Typická polypóza ze žlázek fundu s multifokální dysplazií byla detekována i u 10letého dítěte [48,49].

Mutace v promotoru 1B byla popsána u méně než 1 % osob s FAP a je spjata s dysplazií vysokého stupně a maligní transformací polypů žlázek fundu [44,53,54].

Distribuce somatických mutací v genu *APC* v kolorektálních adenomech není náhodná a částečně souvisí s lokalizací zárodečné mutace v genu, avšak je odlišná od nenáhodného výskytu somatických mutací v duodenálních polypech a polypech ze žlázek fundu [55].

Genetika

GAPPS je způsoben zárodečnou bodovou mutací v promotoru 1B ve vazebném motivu Ying Yang 1 genu *APC* [44,49]. Byly popsány tři mutace v tomto promotoru: c.-195A>C, c.-192A>G, c.-191T>C [44]. Promotor 1B je v žaludeční sliznici důležitější než promotor A1, který bývá většinou metylován, což vysvětluje fenotyp [44].

Diagnostická kritéria [48]

- žaludeční polypóza těla a fundu žaludku, přičemž v kolorektu a duodenu se polypy nevyskytují;
- více než 100 polypů pokrývajících proximální část žaludku u probanda nebo více než 30 polypů u příbuzného 1. stupně;
- predominantně polypy žlázek fundu žaludku, z nichž některé mají oblasti

dysplazie (nebo člen rodiny s dysplastickými polypy žlázek fundu nebo adenokarcinomem žaludku);

- autozomálně dominantní typ dědičnosti;
- vyloučení jiného syndromu žaludeční polypózy a užívání inhibitorů protonové pumpy.

Doporučení ke sledování

Je doporučována screeningová gastrokopie s biopsiemi nebo polypektomiemi od 18 let věku, případně profylaktická gastrektomie [48]. Je indikováno také koloskopické sledování.

Polypóza v důsledku mutací genu *MUTYH*

Doplnění k publikovanému článku Plevová et al: Familiární adenomatózní polypóza [4].

Odpovědný gen: *MUTYH*

Typ dědičnosti: autozomálně recesivní

Prevalence: 1 : 10 000 – 1 : 40 000 [56]

Charakteristika syndromu

Recesivně dědičná polypóza podmíněná bialelickou zárodečnou mutací v genu *MUTYH* (*MUTYH*-associated polyposis – MAP) má obvykle klinické rysy atenuované formy familiární adenomatózní polypózy s výskytem méně než 100 polypů, s průměrným věkem diagnózy kolem 50. roku věku a celoživotním rizikem rozvoje CRC 43 % až téměř 100 % v případě, že pacient není pravidelně sledován [57,58]. Přibližně 10–23 % pacientů, u nichž je podezření na FAP/AFAP, avšak není zjištěna mutace v genu *APC*, nese patogenní varianty v genu *MUTYH* [57]. Polypy jsou charakteru konvenčních adenomů, pilovitých („serrated“) adenomů a hyperplastických polypů [7]. Jedinci mají také zvýšené riziko extrakolických nádorů, kdy duodenální adenomy jsou nacházeny u 17–25 % pacientů se 4% celoživotním rizikem nádoru duodena [59]. Je zvýšené riziko karcinomu ovarii, močového měchýře a kůže ve vyšším věku [60].

Bylo zjištěno, že heterozygotní nosiči patogenních variant v genu *MUTYH* mají riziko rozvoje CRC zvýšené oproti populačnímu riziku, toto riziko bylo stanoveno na 12,5 % pro muže a 10 % pro ženy v případě, že mají příbuzného s CRC

ve věku do 50 let bez mutace v genu *MUTYH* [61]. Některé studie uvádějí, že mohou mít také zvýšené riziko nádorů žaludku a duodena, hepatobiliárního systému a karcinomu prsu [62], avšak v současnosti není pro takovou asociaci dostatek důkazů.

Genetika

Gen *MUTYH* kóduje enzym glykosylázu, která se uplatňuje v systému excizních oprav bází. Deficit proteinu *MUTYH* se projevuje zvýšenou frekvencí somatických mutací charakteru transverze G > T v nádorové tkáni [63], což vede ke genetické nestabilitě genu *APC* a pravděpodobně dalších, vč. genů *KRAS* a *TP53*. Patogeneze nádorů u MAP je jedinečná, ale překrývá se s FAP, což je příčinou fenotypové podobnosti [63].

Doporučení ke sledování

Pro heterozygotní nosiče patogenních variant v genu *MUTYH* by měl být doporučen koloskopický screening 1krát za 3–4 roky od 50 let, event. dříve, dle výskytu CRC v rodině.

Polypóza v důsledku mutací genu *NTHL1*

Odpovědný gen: *NTHL1*

Typ dědičnosti: autozomálně recesivní

Prevalence: Frekvence homozygotity pro variantu c.268C>T, p.Q90* je v nizozemské populaci 1: 75 000, což odpovídá odhadem více než 200 nemocným [64]. Pro ostatní populace nejsou údaje k dispozici.

Charakteristika syndromu

Syndrom NAP (*NTHL1*-associated polyposis) je charakterizovaný predispozicí k adenomatózní polypóze a zvýšeným rizikem rozvoje CRC a extrakolických malignit vč. karcinomu prsu, endometria, děložního čípku, duodena, kůže (bazocelulární karcinom), urotheliálních nádorů, nádorů hlavy a krku, pankreatu, mozku (vč. meningeomu), hematologických malignit. Onemocnění je charakterizováno vysokou penetrancí. Všichni dosud popsaní pacienti měli adenomatózní polypy, 33 % z nich mělo jeden nebo více hyperplastických polypů, 59 % CRC, 60 % žen karcinom prsu (průměrný věk 48,5 roku) a 55 % mělo mnoho-

četné primární malignity [47,65]. Extracolické nádory byly pozorovány u 66 % pacientů a výskyt extracolických malignit je u tohoto syndromu vyšší než u jiných syndromů predispozice k CRC [65].

Genetika

Syndrom byl objeven v roce 2015 nálezem homozygotní nonsense mutace c.268C>T, p.Q90* v genu *NTHL1* u 3 z 51 nepřibuzných nizozemských pacientů se střevní polypózou [64]. Později byly popsány další rodiny německého, španělského, britského a řeckého původu s mutací p.Q90*, vzácně byly popsány jiné ztrátové mutace [65,66]. Protein *NTHL1* se podílí na excizních opravách nukleotidových bází. Adenomy i CRC mají specifické spektrum somatických mutací v genech, které se uplatňují při vývoji karcinomu z adenomu, kdy dochází k tranzici ve smyslu C > T; stejný charakter mutací byl zjištěn i v extracolických nádorech [65,66].

Diagnostická kritéria

Nebyla publikována.

Doporučení ke sledování [64]

- koloskopie od 18–20 let 1krát za 1–2 roky;
- ultrazvukové vyšetření prsou 1krát ročně od 30 let;
- NMR prsou 1krát za 2 roky od 40 let;
- mamografie 1krát za 2 roky od 45 let;
- gynekologický ultrazvuk 2krát ročně, biopsie endometria a marker CA125 1krát ročně od 40 let.

Pozn.: Pro další nádory nelze doporučit screeningová opatření, buď z důvodu, že není známo kumulativní riziko, nebo nejsou známá účinná screeningová opatření [64].

Polypóza spojená s opravnou funkcí polymerázy

Odpovědné geny: *POLE*, *POLD1*

Dědičnost: autozomálně dominantní

Prevalence: ?

Charakteristika syndromu

Polypóza spojená s opravnou funkcí polymerázy (polymerase proofreading-associated polyposis – PPAP) je syndrom dědičné predispozice ke střevní polypóze

a CRC. Fenotyp zahrnuje 10 až méně než 100 adenomů v tlustém střevě a/nebo přítomnost duodenálních polypů [67]. Mutace genu *POLD1* mohou kromě CRC zvyšovat také riziko vzniku nádorů endometria a prsu [68]. Mutace obou genů jsou také spojeny se zvýšeným rizikem nádorů mozku [67]. Bellido et al publikovali klinický fenotyp dosud nejrozsáhlejšího souboru pacientů s PPAP. Pacienti (n = 47) s mutacemi genu *POLE* měli v 82 % více než dva adenomy v colon, v 74 % více než pět adenomů, v 64 % CRC (průměrný věk diagnózy 41 let), v 50 % duodenální adenomy a v 6 % mozkový tumor. Dvacet dva pacientů se zárodečnou mutací v genu *POLD1* mělo v 64 % více než dva adenomy v colon, v 55 % více než pět adenomů, v 59 % CRC (průměrný věk diagnózy 36 let), v 57 % karcinom endometria (průměrný věk 51 let), ve 14 % karcinom prsu a ve 4,5 % tumor mozku [67]. U pacientů s mutacemi genu *POLE* byly také popsány multinádorové fenotypy zahrnující např. nádory tlustého střeva, pankreatu, vaječniku a tenkého střeva [69] nebo nádory tlustého střeva, vaječniku, endometria a mozku [70]. Mutace genu *POLE* byly také popsány u případů nádorů v časném věku a je otázkou, zda je tato časná manifestace jakožto závažnější fenotyp důsledkem specifických mutací genu *POLE* [71]. Riziko metachronního CRC není známo [67].

Genetika

Příčinou syndromu PPAP jsou zárodečné mutace v exonukleázové (korektorské) doméně DNA polymeráz Pol δ and Pol ϵ [72]. Bývají zjišťovány rekurentní mutace p.L424V v genu *POLE* a p.V295M, p.D316H, p.D316G, p.R409W, p.S478N a p.L474P v genu *POLD1* [67, 73]. Geny *POLE* a *POLD1* jsou součástí systému oprav chybného párování bází („mismatch repair pathway“), tedy téhož systému jako geny pro hereditární nepolypózní CRC (Lynchův syndrom). Patogenní varianty v genech *POLE* a *POLD1* vedou ke zvýšenému výskytu somatických mutací v nádorech [74]. Vzor somatických mutací může být velmi variabilní [75], což je pravděpodobně důvod, proč jsou mezi pacienty rozdíly v lokalizaci primárních nádorů. Některé nádory pacientů s mutací genu *POLE* mohou vykazovat

nestabilitu mikrosatelitů, avšak zárodečná mutace v genech pro Lynchův syndrom není zjištěna [73,76,77].

Patogenní mutace v genu *POLD1* byly detekovány jako příčina syndromu kongenitální parciální lipodystrofie s mandibulární hypoplazií, hluchotou a progeroidními rysy. Většina pacientů nese rekurentní mutací mutací c.1812_1814del, p.S605del, další detekované mutace zahrnují p.R507C, p.I1070N a p.E1067K [78,79]. Jedná se tedy o odlišné mutace než ty, které způsobují fenotyp PPAP.

Diagnostická kritéria [67]

Pro gen *POLE*

- atenuovaná adenomatózní polypóza (20–100 adenomů);
- Amsterodamská kritéria I pro Lynchův syndrom [3] – pouze CRC;
- CRC a oligopolypóza (5–20 adenomů), obojí ve věku pod 50 let;
- CRC nebo oligopolypóza (5–20 adenomů) a příbuzný 1. stupně s CRC pod 50 let;
- CRC nebo oligopolypóza (5–20 adenomů) a dva nebo více příbuzných 1. nebo 2. stupně s CRC, bez ohledu na věk.

Pro gen *POLD1*

- atenuovaná adenomatózní polypóza (20–100 adenomů);
- Amsterodamská kritéria II pro Lynchův syndrom [3] – pouze CRC a karcinom endometria;
- CRC pod 50 let nebo karcinom endometria pod 60 let a oligopolypóza (5–20 adenomů) pod 50 let;
- CRC nebo karcinom endometria nebo oligopolypóza (5–20 adenomů) a příbuzný 1. stupně s CRC pod 50 let nebo karcinomem endometria pod 60 let;
- CRC nebo karcinom endometria nebo oligopolypóza (5–20 adenomů) a dva nebo více příbuzných 1. nebo 2. stupně s CRC nebo karcinomem endometria, bez ohledu na věk.

Pozn.: Přítomnost mozkových nádorů nebo nádorů prsu v kontextu charakteristických rysů (CRC, polypóza a/nebo karcinom endometria) mohou svědčit pro PPAP.

Tab. 4. Celoživotní kumulativní rizika nádorů u pacientů s Peutzovým-Jeghersovým syndromem [7].

Lokalizace	%
kolorektum	39
tenké střevo	13
žaludek	29
pankreas	11–36
prs	32–54
děložní tělo	9
ovarium	21
děložní čípek	10
varle	9
plicce	7–17

Nález mikrosatelitní nestability by neměl být vylučovacím kritériem pro PPAP.

Doporučení ke sledování [67]

- koloskopie každé 1–2 roky od 20–25 let;
- gastroduodenoskopie každé 3 roky od 20–25 let;
- u žen s mutací v *POLD1* gynekologický ultrazvuk 2krát ročně a biopsie endometria 1krát ročně od 40 let;
- ultrazvukové vyšetření prsou 1krát ročně od 40 let;
- mamografie 1krát za 2 roky od 45 let.

Pozn.: Je zapotřebí vzít v úvahu zvýšené riziko vzniku nádorů mozku u nosičů mutací v *POLE* a *POLD1*.

Peutzův-Jeghersův syndrom

Doplnění k publikovanému článku Puchmajerová et al: Peutz-Jeghersův syndrom [5].

Odpovědný gen: *STK11*

Dědičnost: autozomálně dominantní

Prevalence: 1 : 50 000 – 1 : 200 000 [80,81]

Charakteristika syndromu

Peutzův-Jeghersův syndrom je charakterizován hamartomatózními gastrointestinálními polypy, pigmentovanými kožními a slizničními lézemi zejména rtů a nosu v dětství a extraintestinálními nádory, vč. cervikálního adenoma malignum, ovariálních nádorů z pohlavní lišty

s anulárními tubuly, ze Sertoliho buněk nebo Sertoliho-Leydigových buněk a nádorů varlat [80,81]. Celoživotní rizika nádorů pro jednotlivé orgány jsou uvedena v tab. 4 [7].

Většina pacientů má kolem deseti gastrointestinálních hamartomů. Ačkoli většina polypů vzniká v tenkém střevě (60–90 %), mohou vzniknout také v kolorektu (5–60 %), žaludku (15–30 %) a vzácně žlučníku, respiračním nebo močovým traktu [80,81].

Velikost polypů v tenkém a tlustém střevě kolísá od několika mm po několik cm. Polypy jsou obvykle stopkaté, s hladkým a laločnatým povrchem. Histologicky mají hamartomy stromovitou konfiguraci s větvičkami se pruhy hladké svaloviny a dilatovanými kryptami [7,82].

Gastrické polypy jsou obvykle malé, asymptomatické a většinou lokalizované v antru. Je obtížné je odlišit od gastrických juvenilních a hyperplastických polypů. Dochází v nich k proliferaci hladké svaloviny a chybí granulační tkáň ve srovnání s juvenilními polypy. Gastrické hyperplastické a juvenilní polypy mají obvykle poškozený povrchový epitel na rozdíl od polypů u Peutzova-Jeghersova syndromu, kde je epitel intaktní [83].

Cowdenův syndrom / syndrom *PTEN* hamartomatózních nádorů

Doplnění k publikovanému článku Puchmajerová et al: Cowdenův syndrom [6].

Odpovědné geny: *PTEN*

Dědičnost: autozomálně dominantní

Prevalence: 1 : 200 000 [84]

Charakteristika syndromu

Cowdenův syndrom neboli syndrom *PTEN* hamartomatózních nádorů je charakterizován makrocefalií, mukokutánními lézemi (faciální trichilemomy, akrální keratóza, papilomatózní papuly a slizniční léze, které jsou patognomické pro tento syndrom), zvýšeným rizikem vzniku zhoubných nádorů (prsu, štítné žlázy, endometria, kolorekta (celoživotní riziko 10–15 %), ledvin a melanomu) a benigními hamartomatózními lézemi v tkáních vč. gastrointestinální polypózy [7].

Polypy bývají přítomny u téměř všech pacientů s Cowdenovým syndromem v celém gastrointestinálním traktu. Zahr-

nují hamartomatózní/juvenilní polypy, adenomy, ganglioneuromy a lymfoidní folikuly [7,28,85]. Difúzní ezofageální glykogenní akantóza je přítomna u více než 80 % pacientů s Cowdenovým syndromem a v kombinaci s polypózou tlustého střeva může být diagnostická pro tento syndrom [7]. Různé spektrum gastrointestinálních polypů, vč. hamartomatózních a ganglioneuromatózních polypů a difúzní glykogenové akantózy v jícnu vzbuzují podezření na diagnózu Cowdenova syndromu [7].

Byla popsána účinnost léčby mTOR inhibitory u nádorů vzniklých u pacientů s Cowdenovým syndromem. V současnosti probíhají klinické studie [86].

Syndrom juvenilní polypózy

Odpovědné geny: *SMAD4*, *BMPR1A*

Dědičnost: autozomálně dominantní

Prevalence: 1 : 100 000 [7]

Charakteristika syndromu

Syndrom juvenilní polypózy je charakterizován mnohočetnou polypózou v gastrointestinálním traktu. Polypy se vyvíjejí v 1. nebo 2. dekádě života [7]. Počet polypů se pohybuje mezi několika až stovkami polypů a jsou nacházeny nejčastěji v tlustém střevě a žaludku, méně často v tenkém střevě [87]. Pacienti mohou být asymptomatictí nebo mohou mít příznaky charakteru bolestí břicha, rektálního prolapsu, análního pruritu, zácpy nebo průjmu, anémie. Pacienti s rozsáhlou polypózou vč. těžké polypózy žaludku mohou mít gastroenterokolonopatii se ztrátami bílkovin, malabsorpcí a krvácením a vysokým rizikem úmrtí v mladém věku. Jedná se o infantilní formu syndromu, která je často spojena s vrozenými anomáliemi [7]. Je způsobena delecí sousedících genů *BMPR1A* a *PTEN*. Zárodečné mutace v genu *SMAD4* jsou spojeny s těžkou polypózou žaludku a zvýšeným rizikem karcinomu žaludku. Mutace v genu *SMAD4* jsou spojeny s výskytem hereditárních hemoragických telangiektázií [7,87].

Celoživotní riziko vzniku karcinomu GIT se uvádí 9–50 % a CRC je zjišťován u 17–22 % pacientů se syndromem juvenilní polypózy do věku 35 let [88–90].

Kolorektální juvenilní polypy mívají velikost 5–50 mm, typicky jsou sférické,

s hladkým povrchem. Mikroskopicky mají rozpínající se stroma s rozsáhlým edémem a smíšeným zánětlivým infiltrátem. Žlázy jsou často cysticky dilatovány a jsou přítomny nápadné reaktivní změny. Cévy jsou zřetelné v důsledku kongesce. Jsou nerozeznatelné od sporadických juvenilních polypů [7,91,92]. Dysplazie může být přítomna až v 50 % juvenilních polypů, avšak rozlišení mezi dysplazií a reaktivní atypii může být obtížné [91]. Žaludeční polypy jsou prakticky neodlišitelné od sporadických žaludečních hyperplastických polypů při barvení hematoxylin-eozinem [7].

Imunohistochemická detekce ztráty exprese proteinu SMAD4 v juvenilním polypu je obvykle známkou zárodečné mutace v genu *SMAD4* a lze ji použít jako screeningový nástroj. Nicméně zachovalá exprese proteinu SMAD4 nevyklučuje zárodečnou mutaci genu *SMAD4*. Ve sporadických juvenilních polypech a polypech nosičů mutací genu *BMPR1A* nikdy nebývá přítomna ztráta exprese proteinu SMAD4 [7,92].

Genetika

Zárodečná mutace v genech *SMAD4* nebo *BMPR1A* bývá zjištěna u 50–60 % pacientů, kteří splňují kritéria Světové zdravotnické organizace (WHO) pro syndrom juvenilní polypózy [92,93]. Proteiny *SMAD4* a *BMPR1A* jsou komponentami signální dráhy TGFβ/BMP (transformující růstový faktor β / kostní morfogenetický protein), která reguluje buněčnou proliferaci a diferenciaci [94]. Poškození genů *SMAD4* a *BMPR1A* bývá obvykle charakteru bodových mutací nebo mikrodeleci. Přibližně 15 % je charakteru rozsáhlých delecí jednoho nebo více exonů [95].

Diagnostická kritéria

WHO kritéria [88]:

- více než 3–5 juvenilních polypů v tlustém střevě současně;
- 1 nebo více juvenilních polypů s pozitivní rodinnou anamnézou.

Doporučení ke sledování

- kolonoskopie a gastrokopie od 15 let nebo dříve u symptomatických osob jednou za 1–3 roky v závislosti na počtu polypů;

- chirurgická léčba u pacientů s velkým počtem polypů neřešitelným endoskopicky.

Syndrom pilovité polypózy

Odpovědný gen: neznámý

Dědičnost: ?

Incidence: 1 : 100 000 [96]

Charakteristika syndromu

Syndrom pilovité polypózy (serrated polyposis syndrome – SPS), dříve známý jako syndrom hyperplastické polypózy, je klinicky definovaný syndrom charakterizovaný přítomností mnohočetných nebo velkých pilovitých polypů v kolorektu se zvýšeným rizikem vzniku CRC [2,87]. Fenotyp onemocnění je variabilní, někteří pacienti mají mnohočetné léze v průběhu celého tlustého střeva, zatímco jiní mají několik velkých pravostranných lézí [2]. Sesilní forma tvoří přibližně 25 % pilovitých polypů a často se jedná o prekurzorové léze pro CRC. Sesilní pilovité polypy jsou ploché, překryté vrstvou hlenu, což ztěžuje jejich rozpoznání a kompletní endoskopické odstranění [2].

Je odhadováno, že celoživotní riziko vzniku CRC může být vyšší než 50 %, podle některých zdrojů až 70 % [2,97]. Boparai et al zjistili CRC u 35 % pacientů s tímto syndromem [98]. Většina případů nádoru byla diagnostikována při iniciální koloskopii, a tedy při diagnóze syndromu, pouze u pěti pacientů (6,5 %) byl CRC diagnostikován v průběhu sledování. Pětileté riziko vzniku CRC během sledování je odhadováno na 7 % [98]. Až u 26 % pacientů může být diagnostikován synchronní nebo meta-chronní CRC [99].

Výskyt je stejně častý u mužů a u žen převážně v severozápadní evropské populaci. Předpokládá se, že onemocnění je pravděpodobně poddiagnostikováno jak gastroenterology, tak patology. Průměrný věk diagnózy je 55–65 let, ale onemocnění bylo popsáno u osob ve věku 11–83 let [100].

Genetika

Ačkoli 40–60 % pacientů uvádí rodinnou anamnézu CRC, přesný typ dědičnosti není známý [101]. Není sice známá zárodečná genetická příčina syndromu, avšak molekulární dráha, která vede

k vývoji karcinomu z pilovitého adenomu, je dobře definována [2]. Pilovité polypy se totiž vyvíjejí jinou dráhou, než je tradiční sekvence adenom – karcinom, a ta je nazývána dráhou pilovité neoplazie. V pilovitých polypech jsou zjišťovány nahromaděné somatické změny vč. mutací genu *BRAF* a vysoký stupeň metylace promotorových oblastí nádorových supresorových genů [87]. Bývá také metylován gen *MLH1*, což pak vede k nestabilitě mikrosatelitů a takové léze jsou charakterizovány rychlou progresí do dysplazie a karcinomu, podobně jako je tomu u Lynchova syndromu [102]. Molekulární profily sesilních pilovitých polypů jsou heterogenní, nelze proto vyloučit ještě další dráhy kancerogeneze [2]. Existence dráhy pilovitých polypů je podporována tzv. „paradoxem kouření“, kdy kouření je spojeno s významným rizikem vzniku polypů, avšak nižším rizikem rozvoje CRC [87,101,103]. U syndromu pilovitých polypů se uplatňuje také gen *RNF43*, negativní regulátor dráhy Wnt [104]. Pomocí celomomového sekvenování byla zjištěna zárodečná nonsense mutace v genu *RNF43* ve dvou z 20 rodin se syndromem pilovitých polypů [105]. Syndrom spjatý se zárodečnými mutacemi v genu *RNF43* je sice v databázi Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) uveden jako nádorový syndrom sesilní pilovité polypózy [106], avšak testování na zárodečné mutace tohoto genu není prozatím zahrnováno do rutinního testování, neboť další studie výskyt mutací v tomto genu nepotvrdila [87,107].

Diagnostická kritéria

Kritéria WHO 2010 [108]:

- alespoň 5 pilovitých polypů proximálně od sigmoidea, přičemž dva nebo více z nich jsou větší než 10 mm;
- jakýkoli počet pilovitých polypů proximálně od sigmoidea u jedince, který má příbuzného 1. stupně se syndromem pilovitých polypů;
- nebo více než 20 pilovitých polypů jakékoli velikosti lokalizovaných kdekoli v tlustém střevě.

Doporučení ke sledování [2]

- koloskopie každé 1–3 roky s ohledem na množství polypů;

- po chirurgické resekci koloskopie zbytku tlustého střeva jednou ročně vzhledem k riziku metachronního karcinomu; pokud při dvou po sobě následujících koloskopiích není zjištěna léze větší než 1 cm, dysplastická léze nebo se počet a velikost lézí zmenšuje, lze interval prodloužit na 2 roky;
- rizikové osoby – koloskopie od 40 let nebo o 10 let dříve, než byl výskyt polypů u nejmladšího příbuzného, platí, co nastane dříve; interval 5 let při normálním nálezu nebo 1–3 roky při nálezu polypů;
- někteří doporučují intenzivní sledování nejen u osob, která splňují výše uvedená kritéria pro diagnózu syndromu pilovitých polypů, ale již při nálezu dvou nebo více pilovitých lézí při koloskopii vzhledem k tomu, že u vysokého procenta pacientů splňujících tato kritéria je již přítomen CRC.

Jiné

Riziko vzniku CRC je uváděno jako zvýšené u osob s mutací genu *CHEK2*, přičemž tento gen je považován za asociovaný zejména s nádory prsu a prostaty [106]. Patogenní varianty v genu *CHEK2* byly zjištěny u 2,5 % CRC. Přibližně u 1 % pacientů s CRC jsou detekovány mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* pro hereditární karcinom prsu a vaječníků [109].

Juvenilní-like zánětlivé gastrointestinální polypy mohou být manifestací neurofibromatózy 1. typu, nicméně tato asociace musí být teprve potvrzena a vyjasněna [110,111].

Závěr

Ačkoli jsou dědičné syndromy predispozice ke gastrointestinálním polypózám a CRC zodpovědné pouze za část případů onemocnění, povědomost o jejich existenci umožňuje časnou diagnózu a prevenci nádorové morbidity a mortality u postižených osob a jejich příbuzných. Genetické poradenství, prediktivní testování rizikových členů rodiny a screening predisponovaných osob přináší významnou výhodu mnoha generacím v těchto rodinách [2].

Na hereditární formy nádorů gastrointestinálního traktu je zapotřebí myslet u pacientů s nádory v časném věku nebo mnohočetnými nádory v osobní

nebo rodinné anamnéze. Klíčovou úlohu při tom hrají mimo jiné patologové, kteří mohou doporučit genetické vyšetření na základě specifického nálezu [7].

V posledních letech se objevily nové geny a syndromy, které vysvětlují mnohé případy gastrointestinální polypózy a CRC. Lze předpokládat, že u řady dalších pacientů bude v budoucnu zjištěna mutace v genech s dosud neznámou asociací s těmito onemocněními.

Jednotlivé uvedené syndromy mají zpravidla stanovená diagnostická a indikační kritéria. Dnes v době sekvenace nové generace umožňující paralelní testování velkého množství genů se význam specifických indikačních kritérií pro jednotlivé syndromy pozvolna ztrácí, neboť mohou být testovány všechny geny současně. Je pravděpodobné, že postupně dospějeme do situace, kdy budou stanovena obecná kritéria, u kterých pacientů indikovat testování panelu genů pro hereditární nádorová onemocnění. Takový postup však musí být zohledněn při genetické konzultaci, pacient musí být poučen o vyšetření velkého panelu genů, vč. genů s nízkou penetrancí, a o možnosti nálezu variant, které neumíme v současnosti spolehlivě interpretovat nebo jejichž souvislost s onemocněním není zřejmá.

Literatura

1. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2044–2058. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.054.
2. Wells K, Wise P. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Surg Clin N Am* 2017; 97(3): 605–625. doi: 10.1016/j.suc.2017.01.009.
3. Plevová P, Novotný J, Šachlová M et al. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S12–S15.
4. Plevová P, Štekrová J, Kohoutová M et al. Familiární adenomatózní polypóza. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S16–S19.
5. Puchmajerová A, Vasovčák P, Křepelová A. Peutz-Jeghersův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S36–S37.
6. Puchmajerová A, Vasovčák P, Křepelová A et al. Cowdenův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S56–S57.
7. Spoto CPE, Gullo I, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal carcinomas and their precursors: an algorithm for genetic testing. *Semin Diagn Pathol* 2018; 35(3): 170–183. doi: 10.1053/j.semdp.2018.01.004.
8. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005; 4(3): 233–237. doi: 10.1007/s10689-004-5811-3.
9. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6(1): 105–110. doi: 10.1093/hmg/6.1.105.
10. Guillem JG, Calle JPL, Cellini C et al. Varying features of early age-of-onset “sporadic” and hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(1): 36–42.
11. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ et al. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(8): 1010–1030.
12. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004; 127(2): 444–451.
13. Vogt S, Jones N, Christian D et al. Expanded extracolonic tumor spectrum. *Gastroenterology* 2009; 137(6): 1976–1985. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.052.
14. Lee SE, Kang SY, Cho J et al. Pyloric gland adenoma in Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(6): 784–792. doi: 10.1097/PAS.000000000000185.
15. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009; 11(1): 42–65. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181818fa2db.
16. Pinto D, Pinto C, Guerra J et al. Contribution of MLH1 constitutional methylation for Lynch syndrome diagnosis in patients with tumor MLH1 downregulation. *Cancer Med* 2018; 7(2): 433–444. doi: 10.1002/cam4.1285.
17. Castillejo A, Hernández-Illán E, Rodríguez-Soler M et al. Prevalence of MLH1 constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of patients with colorectal cancer. *J Med Genet* 2015; 52(7): 498–502. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103076.
18. Hesson LB, Packham D, Kwok CT et al. Lynch syndrome associated with two MLH1 promoter variants and allelic imbalance of MLH1 expression. *Hum Mutat* 2014; 36(6): 622–630. doi: 10.1002/humu.22785.
19. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009; 41(1): 112–117. doi: 10.1038/ng.283.
20. Hitchins MP. The role of epigenetics in lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12(2): 189–205. doi: 10.1007/s10689-013-9613-3.
21. Berg M, Hagland HR, Søreide K. Comparison of CpG island methylator phenotype (CIMP) frequency in colon cancer using different probe and gene specific scoring alternatives on recommended multigene panels. *PLoS ONE* 2014; 9(1): e86657. doi: 10.1371/journal.pone.0086657.
22. Grothey A, Venook AP. Optimizing adjuvant therapy for localized colon cancer and treatment selection in advanced colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (Suppl 5): 611–615. doi: 10.6004/jnccn.2018.0038.
23. Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008; 10(4): 293–300. doi: 10.2353/jmolx.2008.080031.
24. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296(12): 1507–1517. doi: 10.1001/jama.296.12.1507.
25. Bouzourene H, Hutter P, Losi L et al. Selection of patients with germline MLH1 mutated Lynch syndrome by determination of MLH1 methylation and BRAF mutation. *Fam Cancer* 2009; 9(2): 167–172. doi: 10.1007/s10689-009-9302-4.
26. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J et al. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(15): 8698–8702. doi: 10.1073/pnas.95.15.8698.

27. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2004; 108(2): 237–242. doi: 10.1002/ijc.11523.
28. Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 223–262. doi: 10.1038/ajg.2014.435.
29. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF et al. European consortium "care for CMMRD" (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014; 51(6): 355–365. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102284.
30. Valle L. Recent discoveries in the genetics of familial colorectal cancer and polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(6): 809–819. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.148.
31. Durno CA, Sherman PM, Aronson M et al. Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome. *Eur J Cancer* 2015; 51(8): 977–983. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.008.
32. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMRD" (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014; 51(5): 283–293. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102238.
33. Ramchander NC, Ryan NA, Crosbie EJ et al. Homozygous germ-line mutation of the PMS2 mismatch repair gene: a unique case report of constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD). *BMC Med Genet* 2017; 18(1): 40. doi: 10.1186/s12881-017-0391-x.
34. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 2016; 34(19): 2206–2211. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6552.
35. Nebot-Bral L, Brandao D, Verlingue L et al. Hypermutated tumours in the era of immunotherapy: the paradigm of personalised medicine. *Eur J Cancer* 2017; 84: 290–303. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.026.
36. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L et al. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010; 46(15): 2788–2798. doi: 10.1016/j.ejca.2010.05.009.
37. Abedalthagafi M. Constitutional mismatch repair-deficiency: current problems and emerging therapeutic strategies. *Oncotarget* 2018; 9(83): 35458–35469. doi: 10.18632/oncotarget.26249.
38. Pavelka Z, Zitterbart K, Nosková H et al. Effective immunotherapy of glioblastoma in an adolescent with constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Klin Onkol* 2019; 32(1): 70–74. doi: 10.14735/amko201970.
39. Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine. c2018 [online]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-adenomatous-polyposis>.
40. Järvinen HJ. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Finland: impact of family screening on the colorectal cancer rate and survival. *Gut* 1992; 33(3): 357–360. doi: 10.1136/gut.33.3.357.
41. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S et al. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3(2): 121–123. doi: 10.1002/humu.1380030206.
42. Wood LD, Salaria SN, Cruise MW et al. Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of pyloric gland adenomas and other gastric and duodenal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(3): 389–393. doi: 10.1097/PAS.0000000000000146.
43. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54(7): 1034–1043. doi: 10.1136/gut.2004.053843.
44. Li J, Woods S, Healey S et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98(5): 830–842. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.001.
45. Arnason T, Liang WY, Alfaro E et al. Morphology and natural history of familial adenomatous polyposis-associated dysplastic fundic gland polyps. *Histopathology* 2014; 65(3): 353–362. doi: 10.1111/his.12393.
46. Garean S, Hering J, Saied A et al. Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome. *Am Surg* 2008; 74(1): 79–83.
47. Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract* 2017; 15: 5. doi: 10.1186/s13053-017-0065-x.
48. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61(5): 774–779. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348.
49. Repak R, Kohoutova D, Podhola M et al. The first European family with gastrin adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2016; 84(4): 718–725. doi: 10.1016/j.gie.2016.06.023.
50. Genta RM, Schuler CM, Robiou CI et al. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(8): 849–854. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.015.
51. Huang CZ, Lai RX, Mai L et al. Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(11): 1217–1221. doi: 10.1097/MEG.0000000000000199.
52. Stolte M, Vieth M, Ebert MP. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: clinically relevant or not? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(11): 1153–1156. doi: 10.1097/01.meg.00000085495.01212.1c.
53. Lin Y, Lin S, Baxter MD et al. Novel APC promoter and exon 1B deletion and allelic silencing in three mutation-negative classic familial adenomatous polyposis families. *Genome Med* 2015; 7(1): 42. doi: 10.1186/s13073-015-0148-0.
54. Snow AK, Tuohy TM, Sargent NR et al. APC promoter 1B deletion in seven American families with familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2015; 88(4): 360–365. doi: 10.1111/cge.12503.
55. Groves C, Lammlum H, Crabtree M et al. Mutation cluster region, association between germline and somatic mutations and genotype-phenotype correlation in upper gastrointestinal familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol* 2002; 160(6): 2055–2061. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61155-8.
56. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Institut de l'Information Scientifique et Technique. c2018. [online]. Available from: <http://atlas-geneticsoncol.org/Kprones/MYHpolypID10121.html>.
57. Papp J, Kovacs ME, Matrai Z et al. Contribution of APC and MUTYH mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. *Fam Cancer* 2016; 15(1): 85–97. doi: 10.1007/s10689-015-9845-5.
58. Nielsen M, Lynch H, Infante E et al. MUTYH-associated polyposis. *GeneReviews*. University of Washington. c1993–2019. [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>.
59. Nielsen M, Poley JW, Verhoef S et al. Duodenal carcinoma in MUTYH-associated polyposis. *J Clin Pathol* 2006; 59(11): 1212–1215. doi: 10.1136/jcp.2005.031757.
60. Morak M, Heidenreich B, Keller G et al. Biallelic MUTYH mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(11): 1334–1337. doi: 10.1038/ejhg.2014.15.
61. Win AK, Dowty JG, Cleary SP et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014; 146(5): 1208–1211. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.022.
62. Win AK, Reece JC, Dowty JG et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in MUTYH. *Int J Cancer* 2016; 139(7): 1557–1563. doi: 10.1002/ijc.30197.
63. Lipton L, Halford SE, Johnson V et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res* 2003; 63(22): 7595–7599.
64. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet* 2015; 47(6): 668–671. doi: 10.1038/ng.3287.
65. Grolleman JE, de Voer RM, Elsayed FA et al. Mutational signature analysis reveals NTHL1 deficiency to cause a multi-tumour phenotype. *Cancer Cell* 2019; 35(2): 256–266. doi: 10.1016/j.ccell.2018.12.011.
66. Weren RD, Ligtenberg MJ, Geurts van Kessel A et al. NTHL1 and MUTYH polyposis syndromes: two sides of the same coin? *J Pathol* 2018; 244(2): 135–142. doi: 10.1002/path.5002.
67. Bellido F, Pineda M, Aiza G et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med* 2016; 18(4): 325–332. doi: 10.1038/gim.2015.75.
68. Nicolas E, Golemis EA, Arora S. POLD1: Central mediator of DNA replication and repair, and implication in cancer and other pathologies. *Gene* 2016; 590(1): 128–141. doi: 10.1016/j.gene.2016.06.031.
69. Hansen MF, Johansen J, Bjornevoll I et al. A novel POLE mutation associated with cancers of colon, pancreas, ovaries and small intestine. *Fam Cancer* 2015; 14(3): 437–448. doi: 10.1007/s10689-015-9803-2.
70. Rohlin A, Zagoras T, Nilsson S et al. A mutation in POLE predisposing to a multi-tumour phenotype. *Int J Oncol* 2014; 45(1): 77–81. doi: 10.3892/ijo.2014.2410.
71. Wimmer K, Beiklen A, Nustede R et al. A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. *Fam Cancer* 2017; 16(1): 67–71. doi: 10.1007/s10689-016-9925-1.
72. Palles C, Cazier JB, Howarth KM et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013; 45(2): 136–144. doi: 10.1038/ng.2503.
73. Buchanan DD, Stewart JR, Clendenning M et al. Risk of colorectal cancer for carriers of a germline mutation in POLE or POLD1. *Genet Med* 2018; 20(8): 890–895. doi: 10.1038/gim.2017.185.
74. Heitzer E, Tomlinson I. Replicative DNA polymerase mutations in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2014; 24: 107–113. doi: 10.1016/j.cgd.2013.12.005.
75. Rashid M, Fischer A, Wilson CH et al. Adenoma development in familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis: somatic landscape and driver genes. *J Pathol* 2016; 238(1): 98–108. doi: 10.1002/path.4643.
76. Elsayed FA, Kets CM, Ruano D et al. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(8): 1080–1084. doi: 10.1038/ejhg.2014.242.
77. Jansen AM, van Wezel T, van den Akker BE et al. Combined mismatch repair and POLE/POLD1 defects explain unresolved suspected Lynch syndrome cancers. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(7): 1089–1092. doi: 10.1038/ejhg.2015.252.
78. Weedon MN, Ellard S, Prindle MJ et al. An in-frame deletion at the polymerase active site of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy. *Nat Genet* 2013; 45: 947–950. doi: 10.1038/ng.2670.
79. Sasaki H, Yanagi K, Ugi S et al. Definitive diagnosis of mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy (MDPL) syndrome caused by a recurrent de novo mutation in the POLD1 gene. *Endocr J* 2018; 65(2): 227–238. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0287.

80. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59(7): 975–986. doi: 10.1136/gut.2009.198499.
81. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(6): 1258–1264. doi: 10.1038/ajg.2009.725.
82. Tse JY, Wu S, Shinagare SA et al. Peutz-Jeghers syndrome: a critical look at stionic Peutz-Jeghers polyps. *Mod Pathol* 2013; 26(9): 1235–1240. doi: 10.1038/modpathol.2013.44.
83. Lam-Himlin D, Park JY, Cornish TC et al. Morphologic characterization of syndromic gastric polyps. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(11): 1656–1662. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f2b1f1.
84. Orpha.net. French National Institute for Health and Medical Research. c1977–2019. [online]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
85. Borowsky J, Setia N, Lauwers G et al. Gastrointestinal tract pathology in PTEN Hamartoma tumour syndrome: a review of 43 cases. *Mod Pathol* 2015; 28 (Suppl 2): 149A.
86. Agarwal R, Liebe S, Turski ML et al. Targeted therapy for genetic cancer syndromes: Von Hippel-Lindau disease, Cowden syndrome, and Proteus syndrome. *Discov Med* 2015; 19(103): 109–116.
87. Ma H, Brosens LA, Offerhaus GJ et al. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology* 2018; 50(1): 49–59. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.004.
88. Brosens LA, van Hattem A, Hyilind LM et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007; 56(7): 965–967. doi: 10.1136/gut.2006.116913.
89. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(8): 751–756.
90. Schreiber IR, Baker M, Amos C et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(2): 476–490. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x.
91. van Hattem WA, Langeveld D, de Leng WW et al. Histologic variations in juvenile polyp phenotype correlate with genetic defect underlying juvenile polyposis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(4): 530–536. doi: 10.1097/PAS.0b013e318211cae1.
92. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17(44): 4839–4844. doi: 10.3748/wjg.v17.i44.4839.
93. van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut* 2008; 57(5): 623–627. doi: 10.1136/gut.2007.142927.
94. Massague J. TGFbeta signaling: receptors, transducers, and Mad proteins. *Cell* 1996; 85(7): 947–950.
95. Calva-Cerqueira D, Dahdaleh FS, Woodfield G et al. Discovery of the BMPR1A promoter and germline mutations that cause juvenile polyposis. *Hum Mol Genet* 2010; 19(23): 4654–4662. doi: 10.1093/hmg/ddq396.
96. Rodriguez-Moranta F, Rodriguez-Alonso L, Guardiola Capon J. Serrated polyposis syndrome. *Cir Esp* 2014; 92(10): 643–644. doi: 10.1016/j.jcirc.2014.03.003.
97. Edelstein DL, Cruz-Correa M, Soto-Salgado M et al. Risk of colorectal and other cancers in patients with serrated polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(9): 1697–1699. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.003.
98. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010; 59(8): 1094–1100. doi: 10.1136/gut.2009.185884.
99. Rosty C, Walsh MD, Walters RJ et al. Multiplicity and molecular heterogeneity of colorectal carcinomas in individuals with serrated polyposis. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(3): 434–442. doi: 10.1097/PAS.0b013e318270f748.
100. Crowder CD, Sweet K, Lehman A et al. Serrated polyposis is an underdiagnosed and unclear syndrome: the surgical pathologist has a role in improving detection. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(8): 1178–1185. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182597f41.
101. Rosty C, Parry S, Young JP. Serrated polyposis: an enigmatic model of colorectal cancer predisposition. *Patholog Res Int* 2011; 2011: 157073. doi: 10.4061/2011/157073.
102. Anderson JC. Pathogenesis and management of serrated polyps: current status and future directions. *Gut Liver* 2014; 8(6): 582–589. doi: 10.5009/gnl14248.
103. IJspeert JE, Bossuyt PM, Kuipers EJ et al. Smoking status informs about the risk of advanced serrated polyps in a screening population. *Endosc Int Open* 2016; 4(1): E73–E78. doi: 10.1055/s-0034-1393361.
104. Valle L. Recent discoveries in the genetics of familial colorectal cancer and polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(5): 809–819. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.148.
105. Gala MK, Mizukami Y, Le LP et al. Germline mutations in oncogene induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology* 2014; 146(2): 520–529. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.045.
106. Omim.org. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine. c1966–2019. [online]. Available from: <https://www.omim.org>.
107. Buchanan DD, Clendenning M, Zhuoer L et al. Lack of evidence for germline RNF43 mutations in patients with serrated polyposis syndrome from a large multinational study. *Gut* 2017; 66(6): 1170–1172. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312773.
108. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press 2010: 160–165.
109. You YN, Borrás E, Chang K et al. Detection of pathogenic germline variants among patients with advanced colorectal cancer undergoing tumor genomic profiling for precision medicine. *Dis Colon Rectum* 2019; 62(4): 429–437. doi: 10.1097/DCR.0000000000001322.
110. Agaimy A, Schaefer IM, Kotzina L et al. Juvenile-like (inflammatory/hyperplastic) mucosal polyps of the gastrointestinal tract in neurofibromatosis type 1. *Histopathology* 2014; 64(6): 777–786. doi: 10.1111/his.12325.
111. Brosens LA, Offerhaus GJ, Canto MI et al. Simultaneous juvenile polyposis syndrome and neurofibromatosis type 1. *Histopathology* 2016; 68(2): 313–315. doi: 10.1111/his.12734.