

LYNCHŮV SYNDROM V RUKÁCH UROLOGA

Lynch syndrome in the hands of the urologist

Tomáš Pitra¹, Kristýna Pivovarcíková², Hana Sedláčková¹, Ondřej Hes², Milan Hora¹,
Ondřej Daum²

¹Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

²Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

Došlo: 1. 11. 2017

Přijato: 27. 11. 2017

Kontaktní adresa:

MUDr. Tomáš Pitra

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: pitrat@fnplzen.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Programem rozvoje vědních oborů Karlovy univerzity (projekt P36) a MZ ČR RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

SOUHRN

Pitra T, Pivovarcíková K, Sedláčková H, Hes O, Hora M, Daum O. Lynchův syndrom v rukách urologa.

Hlavní stanovisko práce: Přehledový článek zabývající se problematikou Lynchova syndromu, jeho manifestací, diagnostikou, léčbou a dispenzarizací v urotraktu.

Lynchův syndrom (LS) je autosomálně dominantně dědičné nádorové onemocnění, manifestující se většinou již v mladém/středním věku vznikem mnohočetných maligních tumorů v různých orgánech (nejčastěji se jedná o nádory vznikající

v oblasti kolorektální a v endometriu). V rámci urologických malignit je LS dáván do souvislosti zejména s uroteliálním karcinomem horních cest močových (UUTUC), kdy UUTUC je považován za třetí nejčastější typ nádoru vznikající u pacientů s tímto hereditárním syndromem. Recentně v anglické literatuře vychází řada článků volajících po zlepšení screeningu, diagnostiky, dispenzarizace a managementu LS u urologických pacientů. I přes všechny tyto snahy a navzdory dlouhodobě známé asociaci mezi UUTUC a LS nejsou prozatím vymezeny jednotlivé algoritmy, které by byly široce respektovány a rutinně aplikovány do urologické praxe.

KLÍČOVÁ SLOVA

Lynchův syndrom, hereditární onemocnění, uroteliální karcinom, horní cesty močové.

SUMMARY

Pitra T, Pivovarcíková K, Sedláčková H, Hes O, Hora M, Daum O. Lynch syndrome in the hands of the urologist.

Major statement: Review dealing with Lynch syndrome, its presentation, diagnosis, treatment and surveillance in the urinary tract.

Lynch syndrome (LS) is an inherited autosomal dominant cancer syndrome. It presents in young/middle aged patients and it predisposes individu-

als to wide spectrum of malignancies in different organs (the most frequent are tumors of colon and endometrium). LS is typically associated with upper urinary tract urothelial carcinoma (UUTUC), which is considered to be the third most frequent tumor in LS. Recently, a large number of papers have been published calling for the determination of optimal strategies in screening, detection, surveillance and management of patients with LS. Despite this clear association between UUTUC and LS, there are no well-defined strategies in common use, which can be routinely applied in clinical practice. At present, the most effective and safe surveillance protocols are unknown.

KEY WORDS

Lynch syndrome, hereditary disease, urothelial carcinoma, upper urinary tract.

.....

ÚVOD

Lynchův syndrom (LS) je dědičným nádorovým onemocněním s autosomálně dominantním vzorcem dědičnosti, projevující se u postižených jedinců většinou již v mladém/středním věku vznikem mnohočetných maligních tumorů v různých orgánech. Nejčastějším nádorem asociovaným s LS je kolorektální karcinom (CRC), avšak LS se může manifestovat vznikem širokého spektra nádorů extrakolonické lokalizace (karcinom endometria, ovárií, urotraktu, žaludku, tenkého střeva, jater, žlučových cest, nádory centrálního nervového systému a kůže) (1).

Molekulárně genetickým podkladem onemocnění je většinou zárodečná mutace některého z DNA mismatch repair (MMR) genů, které jsou zodpovědné za opravy chyb ve struktuře DNA vznikajících při její replikaci (2). Mutací způsobená dysfunkce MMR genů způsobí ztrátu funkce či nedostatečnou funkci MMR proteinů, což vede ke kumulaci chyb v DNA, jejichž výsledkem je maligní zvrát buňky. U LS jsou nejčastěji mutovanými MMR geny *MLH1* a *MSH2* (vyskytující se ve více jak

80 % případů) (3). Další u LS popsané mutace MMR genů (charakteru substituce, delece či inserce) byly objeveny na genech *MSH6*, *PMS1*, *MSH3*, *MLH3* (4). Mikrosatelitní nestabilita (MSI) je charakteristickým znakem přítomným v průměru u 85 % nádorů spojených s LS (5).

V rámci urologických malignit je LS dáván do souvislosti zejména s uroteliálním karcinomem horních cest močových (UUTUC), tedy postižením ledvinné pánvičky a močovodu (6, 7). V literatuře je popisována i asociace LS s uroteliálním karcinomem močového měchýře (UCB) (8, 9) a v rámci spektra malignit jsou v některých pracích zabývající se LS zmiňovány i nádory varlat a adenokarcinom prostaty (10). UUTUC je pak považován za třetí nejčastější typ nádoru vznikající u pacientů s LS (po CRC a endometriálním karcinomu), riziko rozvoje UUTUC u pacientů s LS je v literatuře udáváno v širokém rozmezí 2,9–28 % (1). U UUTUC nejčastěji prokazovaná mutace postihuje gen *MSH2* (9).

SPEKTRUM UROLOGICKÝCH MALIGNIT SPOJENÝCH S LS

LS je typicky asociován se vznikem nádorů ledvinné pánvičky a močovodu, karcinomy těchto lokalizací jsou řazeny do tzv. klasického spektra LS (6).

Obecně UUTUC představuje do 5 % ze všech uroteliálních karcinomů, přičemž nádorové postižení ledvinné pánvičky je ve sporadických případech udáváno s 3–4x větší frekvencí výskytu než u uroteliálních karcinomů vznikajících v močovodu. Celkově UUTUC vykazuje predominanci v postižení mužů (muži postižení 2x častěji než ženy) (11).

Jedinci s LS mají průměrně 22x vyšší riziko rozvoje UUTUC ve srovnání s běžnou populací (12). Crockett a kol. ve své retrospektivní studii porovnávali rozdíly mezi UUTUC vznikajícím u pacientů s LS a sporadickými UUTUC. V této práci prokázali, že nádory pacientů s LS vznikaly průměrně o osm let dříve než v obvyklé populaci (62 let věku versus 70 let u sporadických případů), tumory byly lokalizovány v oblasti ureteru (51 % případů) a postižení

obou pohlaví bylo téměř ve stejném poměru (poměr muži/ženy 0,95) (13).

Názory na asociaci mezi LS a uroteliálním karcinomem postihujícím močový měchýř nejsou zcela jednotné. Nesporný je fakt, že u uroteliálních karcinomů vznikajících v močovém měchýři pacientů s LS, lze v nádorových buňkách prokázat mutaci některého z MMR genů.

Ve zcela obecné rovině pak lze vztah mezi UUTUC a UCB (sporadickým i hereditárně asociovaným) vysvětlit dvěma teoriemi. Podle jedné může UCB vznikat jako následek sekundárního šíření nádorových buněk z vyšších oddílů močového traktu (tedy z UUTUC) s jejich následnou inokulací v oblasti močového měchýře a rozvojem karcinomu (14). Další z možností je tzv. efekt pole (field-effect), tedy teorie založená na předpokladu, že urotel v celém svém rozsahu je (jako pole) postižen preneoplastickými změnami, nádory tak vznikají souběžně (synchronně) či sukcesivně (metachronně) v různých oblastech celého dutého vývodného systému. Obě tyto teorie jsou uznávány, nelze spolehlivě rozhodnout, která z těchto je pravdivější. Proto je i určení jasného vztahu mezi LS a UCB velmi obtížné a asociace mezi syndromem a zvýšeným rizikem UCB zůstává relativně kontroverzním tématem. To je dáno i tím, že dostupná data o výskytu nádorů močového měchýře ve spojitosti s LS jsou relativně omezená (15, 16).

Jednu z větších studií provedli Skeldon a kol., kteří se zaměřili na riziko vzniku UCB u pacientů s detekovanou MMR mutací. V jejich kohortě 177 pacientů s potvrzenou *MSH2* mutací, byl u 11 pacientů (6,2%) diagnostikován UCB (u 7/11 těchto případů (63,6%) byl dále diagnostikován i UUTUC, přičemž u 3/7 případů UUTUC souběžně s UCB – synchronně, 1/7 případů UCB dříve než UUTUC, u 1/7 pacientů byl UCB diagnostikován až s odstupem po UUTUC – sukcesivně, u 2/7 případů nejsou bližší informace dostupné). U 3/129 pacientů (2,3%) s prokázanou mutací genu *MLH1* byl diagnostikován UCB (u 1/3 pacientů současně s anamnézou synchronního UUTUC). Na podkladě výsledků autoři udávají možnost asociace mezi zvýšeným rizikem rozvoje UCB a zejména mutací *MSH2*, samozřejmě ale nevylučují ani možnost

rozvoje UCB jako následek první z výše popsaných teorií – tedy intraluminálního šíření nádorových buněk z UUTUC se sekundárním postižením močového měchýře (14).

Nádory močového měchýře u pacientů s LS často vznikají právě u jedinců s již dříve či současně diagnostikovaným UC horních močových cest. Nelze tedy spolehlivě a objektivně rozhodnout, zda je LS asociován se zvýšeným rizikem rozvoje UCB, či se jedná o sekundární následek nádorových změn vznikajících ve vyšších etážích urotraktu. Důležitý je však fakt, že pacienti s diagnostikovaným UUTUC by měli být dispenzarizováni s ohledem na zvýšené riziko rozvoje uroteliálního karcinomu jak horních, tak i dolních močových cest.

Raritně jsou v literatuře popsány i další urologické malignity jako případy karcinomu prostaty či tumorů varlat vznikající u rodinných příslušníků pacientů s diagnostikovaným LS (17–19). Vzhledem k velmi malému počtu případů se tyto jednotky řadí do tzv. atypického spektra nádorů LS (10).

DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS

Lynchův syndrom lze prokázat genetickým vyšetřením z krve, jedná se však o nákladnou metodu a toto vyšetření se provádí jen u pečlivě vytipovaných jedinců s vysokou suspekci. Diagnostika se tak opírá o klinická kritéria, hodnocení nádorové tkáně a molekulárně genetické testování.

V průběhu let byla vypracována různá diagnostická kritéria. Zcela o klinická data se v diagnostice LS opírají tzv. Amsterdamská kritéria (zveřejněná v roce 1991) založená na osobní a rodinné anamnéze, zaměřená striktně na kolorektální karcinom (20). Revidovaná Amsterdamská kritéria (verze II) z roku 1999 již myslela i na extrakolonické spektrum neoplazií LS, diagnostika stále spočívala pouze na dobré znalosti osobní a rodinné anamnézy (tabulka 1) (21). To odráží i skutečnost, že Amsterdamská kritéria II vykazují v diagnostice LS pouze 22% senzitivitu při 98% specifitě (22). Za účelem vytipování pacientů suspektních z diagnózy LS, vhodných pro další molekulárně genetické testování byla dále vypracována tzv. Bethesda guidelines, poprvé for-

Tab. 1. *Amsterdamská kritéria II (21)***Tab. 1.** *Amsterdam criteria II (21)*

Amsterdamská kritéria II	
1.	Alespoň tři členové rodiny mají karcinom spadající do spektra LS (KRK, karcinom endometria, tenkého střeva, močových cest)
2.	Alespoň jeden pacient je přímý příbuzný ostatních dvou
3.	Postižení jedinců v nejméně dvou po sobě jdoucích generacích
4.	Průkaz nádorového onemocnění alespoň jednoho z jedinců v rodině před 50. rokem věku
5.	Vyloučení familiární adenomatózní polypózy
6.	Karcinom byl potvrzen histopatologickým vyšetřením

Tab. 2. *Revidovaná Bethesda guidelines (14)***Tab. 2.** *Revised Bethesda guidelines (14)*

Revidovaná Bethesda guidelines
KRK diagnostikovaný před 50. rokem věku
Přítomnost synchronního či metachronního KRK či jiného karcinomu ze spektra Lynchova syndromu, bez ohledu na věk
KRK s MSI-H histologií u pacienta mladšího 60 let
Alespoň jeden přímý příbuzný s diagnostikovaným KRK nebo jiným karcinodem ze spektra LS před 50. rokem života
Alespoň dva příbuzní prvního či druhého stupně s diagnostikovaným KRK nebo jiným karcinodem ze spektra LS bez ohledu na věk

mulovaná v roce 1996, tato verze byla v roce 2003 taktéž revidována (5). Revidovaná Bethesda kritéria (tabulka 2) mají v záchytu pacientů s LS senzitivitu 82 %, specifitu 77 % (23).

Dalším diagnostickým krokem je hodnocení a testování vlastní resekované nádorové tkáně histopatologickými metodami, včetně použití imunohistochemických barvení, případně prostřednictvím vyšetření mikrosatelitní instability (MSI) Bethesda panelem mikrosatelitních markerů. Při imunohistochemickém vyšetření je hodnocena exprese hlavních MMR proteinů (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6). Senzitivita imunohistochemického vyšetření a stanovení MSI je srovnatelná (24). Obě metody jsou pak vnímány jako komplementární, v kombinaci mají vyšší senzitivitu než při samotném užití (25, 26).

Genetické testování je konečným krokem v diagnostickém algoritmu LS, kdy je u jedinců

na základě výše uvedených indicií vytipovaných, provedeno genetické vyšetření z periferní krve za účelem stanovení zárodečné mutace některého z MMR genů a tím konečné potvrzení diagnózy. Při pozitivním výsledku by mělo následovat vyšetření rodinných příslušníků.

SCREENING

A DISPENZARIZACE PACIENTŮ S DIAGNOSTIKOVANÝM LS

Pacienty lze z hlediska urologické dispenzarizace rozdělit do dvou skupin. Jednak jsou to pacienti s LS bez diagnózy karcinomu močového traktu v osobní anamnéze. Druhou skupinou jsou pak pacienti s již prodělaným a léčeným UUTUC asociovaným s LS. Dispenzarizace u těchto dvou skupin by logicky, s ohledem na různé riziko, měla pobíhat u každé ze skupin lehce modifikovaně.

Pacienti se stanovenou diagnózou LS bez uroteliální neoplazie v osobní anamnéze by měli vyhledat urologickou péči v rámci dispenzarizace, ve snaze o časnou detekci eventuálního UC (sekundární prevence). V literatuře se udává vyšší riziko rozvoje UC u pacientů s detekovanou mutací postihující gen *MSH2* (9). Jednoznačný preventivně-dispenzarizační postup v rámci urologických malignit v této skupině pacientů není jasně definován, Evropská urologická asociace ve svých doporučených postupech tuto skupinu pacientů zcela opomíjí, všeobecně aplikovaný a uznávaný postup v současné době bohužel neexistuje.

Pacienti s již dříve diagnostikovaným a léčeným UC vyhledávají urologickou péči v rámci časně detekce možné recidivy. Obecně je u těchto pacientů postupováno dle doporučení Evropské urologické asociace (EAU Guidelines), v současnosti bez výraznějších odlišností od populace sporadických karcinomů (obrázek 2) (27).

Ve snaze najít levnou a neinvazivní metodu dispenzarizace je některými autory u obou skupin pacientů doporučována močová cytologie (28). Při jejích dobře známých úskalích (v literatuře udávaná senzitivita okolo 79 % a specifita téměř

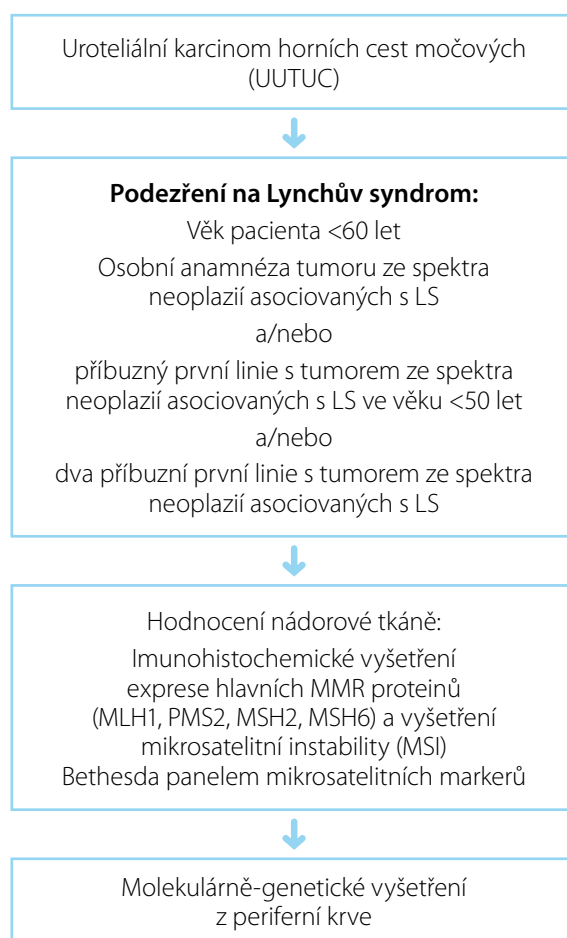
100 % u high grade uroteliálních lézí, naopak u low-grade lézí senzitivita 25–45 % při specifitě až 98 % (29–31)) pak není překvapením, že v publikovaných studiích zaměřených přímo na pacienty s LS byla prokázána pouze 29% senzitivita močové cytologie při zachytu uroteliálního karcinomu (32). Úloha cytologie moči v dispenzarizaci LS je tedy sporná. Vzhledem k jejím nesporným výhodám (cena, neinvazivita) ji však lze dobře užívat jako doplňkovou metodu k jiným dispenzárním opatřením.

Dalším nenákladným vyšetřením je některými autory preferovaná detekce hematurie pomocí dipstick testů (9, 32, 33).

Zajímavý přístup ve své práci představili autoři Acher a kol. Ti v rámci dispenzarizace rozdělují pacienty s diagnózou LS do tří rizikových skupin – pacienti s nízkým/středním/vysokým rizikem. Pro jednotlivé skupiny pak navrhli postup v další dispenzarizaci. Za pacienty s nízkým rizikem jsou považováni pacienti s diagnostikovaným LS (prokázána mutace nepostihuje gen *MSH2*), bez osobní či rodinné anamnézy UUTUC. Tito pacienti by měli být sledováni za pomoci močové cytologie a vyšetřením moči metodou dipstick, v případě pozitivních výsledků by měla být promptně provedena též diagnostika pomocí zobrazovacích metod. Skupina pacientů se středním rizikem jsou pacienti s LS, s rodinou anamnézou UUTUC, či prokázanou mutací *MSH2* genu, u kterých je doporučována dispenzarizace stejným způsobem jako u výše popsané nízké rizikové skupiny, navíc by však mělo být prováděno i ultrasonografické vyšetření urotraktu. Skupina s vysokým rizikem, jsou pacienti s LS a UUTUC v osobní anamnéze, ti by kromě močové cytologie a dipstick testu měli mít i pravidelné CT vyšetření a cystoskopie (34).

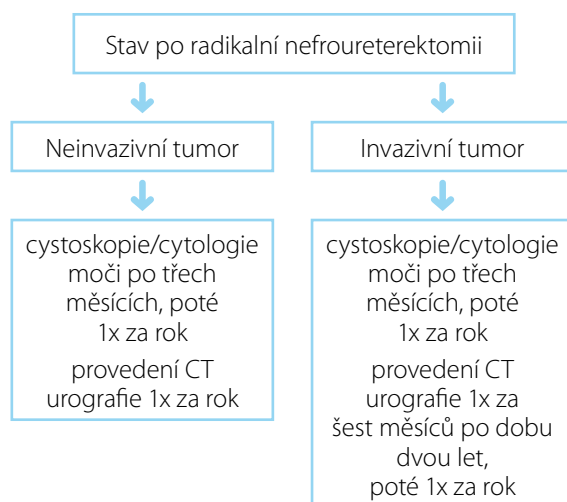
DISKUZE

Spojitosť mezi CRC a LS se již dostává do povědomí i neodborné veřejnosti. To však neplatí o vztahu mezi UUTUC a LS. Heterogenita v literatuře udávané incidence rozvoje UUTUC u LS (2,9–28 %) je pak odrazem variability ve screeningu a nedostatečné detekci vysoce rizikových pacientů (35). To je z části



Obr. 1. Diagnostický algoritmus při podezření na LS

Fig. 1. Diagnostic algorithm in case of LS suspicion



Obr. 2. Souhrn doporučených postupů EAU pro follow-up uroteliálního karcinomu horních cest močových po iniciační léčbě (27)

Fig. 2. EAU guidelines on follow-up UUTUC after initial treatment (27)

zapříčiněno i nedostatečnou edukací, kdy v běžné urologické praxi není příliš často pomýšleno na asociaci mezi UUTUC s LS. UUTUC vznikající v rámci LS jsou tak často mylně považovány za nádory sporadické. To vede k dlouhodobému podhodnocování celkové incidence dědičných syndromů (36).

Nádory horních cest močových mohou být první manifestací LS. U všech pacientů s nově diagnostikovaným UUTUC by proto měla vždy být zvážena možnost hereditárního syndromu a to především u pacientů mladších 60 let, s osobní či rodinnou anamnézou tumoru spadajícího do spektra LS (obrázek 1) (37).

Recentně v anglické literatuře vychází řada článků volajících po zlepšení screeningu, diagnostiky, dispenzarizace a managementu LS u urologických pacientů. I přes všechny tyto snahy a navzdory dlouhodobě známé spojitosti mezi UUTUC a LS nejsou prozatím v rámci těchto modalit vymezeny jednotlivé algoritmy, které by byly rutinně aplikovány do urologické praxe.

Po pečlivé revizi dostupné literatury je na našem pracovišti (za kooperace s patologií) v rámci screeningu a detekce uplatňován diagnostický postup, kdy v nádorové tkáni všech pacientů s UUTUC je rutinně imunohistochemicky vyšetřena exprese MMR proteinů (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) – tzv. univerzální imunohistochemický screening LS, který se velmi dobře osvědčil v záchytu LS v případech CRC a endometriálního karcinomu. V případě ztráty exprese některého z MMR proteinů jsou dále provedena molekulárně genetická vyšetření, jejichž

cílem je potvrdit přítomnost MSI, vyloučit možnost sporadického MSI karcinomu a určit pravděpodobně postižený gen k další detekci germinální mutace (38).

Dispenzarizace pacientů s již diagnostikovaným LS je na poli urologie (na rozdíl např. od kolorektální lokalizace) bez jednoznačně vymezených doporučených postupů. I nadále tak tyto zůstávají na uvážení jednotlivých ošetřujících urologů a na zvyklostech daného pracoviště, celkově by však měly být respektovány obecné doporučené postupy Evropské urologické asociace pro UUTUC (obrázek 2) (27). To samé pak platí i pro terapeutický management.

ZÁVĚR

Kýžený algoritmus diagnostiky LS je již otázkou s definovanou odpovědí. Diagnostika LS probíhá ve třech po sobě následujících krocích – splnění klinických kritérií, vyšetření nádorové tkáně a genetické testování z periferní krve. Co však i nadále zůstává otevřené, je další urologický management a dispenzarizační protokol pacientů s diagnostikovaným LS.

Brzká detekce hereditárního podkladu nádorového onemocnění znamená pro pacienta a jeho rodinu benefit ve smyslu multidisciplinární dispenzarizace se snahou o co nejčasnější záchyt nádoru (sekundární a terciální prevence), stále relativně malý je však terapeutický benefit.

LITERATURA

1. Barrow P, Khan M, Laloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg.* 2013; 100(13): 1719–1731.
2. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell.* 1993; 75(5): 1027–1038.
3. Nyström-Lahti M, Wu Y, Moisio AL, et al. DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Mol Genet.* 1996; 5(6): 763–769.
4. Wijnen J, van der Klift H, Vasen H, et al. MSH2 genomic deletions are a frequent cause of HNPCC. *Nat Genet.* 1998; 20(4): 326–328.
5. 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(4): 261–268.

6. Lynch HT, Ens JA, Lynch JF. The Lynch syndrome II and urological malignancies. *J Urol.* 1990; 143(1): 24–28.
7. Sijmons RH, Kiemeneij LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *The Journal of urology.* 1998; 160(2): 466–470.
8. Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol.* 2008; 26(5): 451–464.
9. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, Jönsson M, Nilbert M. Urinary tract cancer in lynch syndrome; increased risk in carriers of MSH2 mutations. *Urology* 2015; 86(6): 1212–1217.
10. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol.* 2008; 54(6): 1226–1236.
11. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer.* 2012; 48(4): 456–464.
12. Watson P, Lynch HT. The tumor spectrum in HNPCC. *Anticancer Res.* 1994; 14(4 B): 1635–1639.
13. Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, Johansson SL, Lynch HT. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol.* 2011; 185(5): 1627–1630.
14. Sidransky D, Frost P, Von Eschenbach A, et al. Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med.* 1992; 326(11): 737–740.
15. van der Post RS, Kiemeneij LA, Ligtenberg MJ, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *Journal of medical genetics.* 2010; 47(7): 464–470.
16. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol.* 2013; 63(2): 379–385.
17. Maul JS, Warner NR, Kuwada SK, Burt RW, Cannon-Albright LA. Extracolonic cancers associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the Utah Population Database. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(7): 1591–1596.
18. Burger M, Denzinger S, Hammerschmied CG, et al. Elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotides (EMAST) and mismatch repair gene expression in prostate cancer. *J Mol Med (Berl).* 2006; 84(10): 833–841.
19. Velasco A, Riquelme E, Schultz M, et al. Mismatch repair gene expression and genetic instability in testicular germ cell tumor. *Cancer Biol Ther.* 2004; 3(10): 977–982.
20. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991; 34(5): 424–425.
21. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999; 116(6): 1453–1456.
22. Green RC, Parfrey PS, Woods MO, Younghusband HB. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(5): 331–340.
23. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293(16): 1986–1994.
24. Shia J, Tang LH, Vakiani E, et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(11): 1639–1645.
25. Funkhouser WK, Lubin IM, Monzon FA, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2012; 14(2): 91–103.

26. Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E, Lagerstedt K, Nilbert M. Microsatellite instability analysis and/or immunostaining for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Virchows Arch.* 2004; 444(2): 135–141.
27. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol.* 2017; doi: 10.1016/j.eururo.2017. 07. 036. [Epub ahead of print].
28. 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.
29. Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski SP, Murphy WM. The accuracy of urinary cytology in daily practice. *Cancer* 1999; 87(3): 118–128.
30. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol.* 1985; 29(5): 810–816.
31. Raab SS, Lenel JC, Cohen MB. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. *Cancer* 1994; 74(5): 1621–1626.
32. Myrhaug T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008; 7(4): 303–307.
33. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 400–408.
34. Acher P, Kiela G, Thomas K, O'Brien T. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int.* 2010; 106(3): 300–302.
35. Pradere B, Lotan Y, Roupret M. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. *Curr Opin Urol.* 2017; 27(1): 48–55.
36. Audenet F, Colin P, Yates DR, et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int.* 2012; 110 (11 Pt B): E583–9.
37. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol.* 2011; 59(4): 584–594.
38. Daum O, Beneš Z, Ladislav H, et al. Lynchův syndrom v rukách patologa. *Česko-Slovenská patologie* 2014; 50(1): 18–24.