

Douglas Kirkpatrick, MD és Victor R. Cotton, MD, JD

## A Lynch-szindróma felismerése

A szerzők két eset alapján mutatják be a valószínűleg kisebb számban diagnosztizált örökletes rákszindróma felismerésében rejlő nehézségeket és buktatókat.

**A** Lynch-szindróma egy autoszomális domináns öröklődésű rákszindróma, melynek átlagpopulációban regisztrált incidenciája megegyezik a *BRCA1/2* génekkel összefüggő rákszindrómáéval (1/400 fő). E betegség azonban a laikusok és a szakmabeliek előtt is ismeretlen, melynek oka részben abból ered, hogy nem kapott akkora publicitást a közvélemény részéről, mint a *BRCA1/2* gének Angelina Jolie betegsége révén.

Az Egyesült Államokban 1 millióra becsülhető a Lynch-szindrómában szenvedők száma, e személyeknek azonban mindössze 5%-a rendelkezik diagnózissal.<sup>1</sup> A Lynch-szindróma nem számít ritkaságnak, mégsem kerül felismerésre minden eset. E nagy kockázatú családoknak még a rákbetegség diagnózisa előtti azonosítása valóban a gyakorlati preventív medicina területe lenne. A szülész-nőgyógyászok egyedülálló helyzetben vannak ahhoz, hogy ezek a családok még a rákbetegség kialakulása előtt az egészségügy látókörébe kerüljenek.

### Lynch-szindróma és rákkockázat

A Lynch-szindróma oka a nem összeillő DNS-párok javításában (DNS mismatch repair) szerepet játszó génekben bekövetkezett mutáció. A hereditér non-polyposis colorectalis carcinoma (HNPCC) kialakulásában szerepet játszó öt gén és ezek prevalenciája a következő: *MSH2* (60%), *MLH1* (30%), *MSH6* (7–10%), valamint ritkán a *PMS2* és *EPCAM*.<sup>2</sup> Az egészséges gének által kódolt fehérjék felismerik és javítják a hibás DNS-szakaszokat, amelyek a sejtek növekedése és osztódása során következnek be. Lynch-szindrómában azonban a mutált gének nem képesek kijavítani a hibás DNS-szakaszokat, így a szervezetben egyre növekszik a káros sejtek száma, ami végül rosszindulatú daganat kialakulásához vezet.

A Henry Lynchról elnevezett tünetegyüttesben legnagyobb kockázata a vastagbélrák kialakulásának van, mely a harmadik leggyakoribb tumortípus az Egyesült Államokban. Minden 100 vastagbélrákos eset közül 3–5 Lynch-szindróma következménye. A Lynch-szindrómában szenvedő betegeknek 50–80% az esélyük arra, hogy életük folyamán valamikor vastagbélrák alakul ki náluk, és minden negyedik érintettél már fenn is áll a vastagbélrák 50 éves korban, amikor a rutin vastagbélrák-szűrési program elkezdődik.<sup>3</sup> A Lynch-szindrómához társuló vastagbélrákot gyakran 50 évesnél fiatalabb betegeknél diagnosztizálják, ilyenkor fel kell hogy merüljön, hogy a daganat örökletes rákszindróma következménye. Ennek fényében fontos, hogy az adott betegnél felismert vagy a családtagok körében előfordult vastagbélrák eseteiben kivizsgálás történjen a Lynch-szindrómával összefüggő egyéb tumortípusok (endometrium-, petefészek-, hasnyálmirigy- stb.) irányában is, hogy ne tévesszünk szem elől a Lynch-szindróma által érintett egyetlen családot sem.<sup>4</sup> A Lynch-szindrómás betegek vastagbélrák-szűrési protokollja némiképpen különbözik a specifikus génmutáció függvényében, de általánosságban 20–25 éves kortól évente kell sort keríteni vastagbélükrözésre.

### A szülész-nőgyógyász szerepe

A szülész-nőgyógyászok szempontjából különösen lényeges a Lynch-szindrómás esetek azonosítása, mivel az MD Anderson 2005-ös felmérése szerint a Lynch-szindrómával diagnosztizált nők körében akár 71% is lehet azok aránya, akiknél endometriumrákra derül fény (50 éves korra a kockázat 20%), míg 12%-uknál petefészekrák alakul ki.<sup>5</sup> Az említett vizsgálat azt is igazolta, hogy a végül Lynch-szindrómával összefüggő első rosszindulatú tumorok csaknem fele nőgyógyászati természetű. Érdekes megfigyelés, hogy a Lynch-szindrómás nőbetegek jelentős

1. táblázat

Kockázatsökkentő stratégiák Lynch-szindrómával társuló ráktípusokban

**VASTAGBÉLRÁK (élethosszra számított kockázat 30–74%)**

– Kolonoszkópiás szűrés 20–25 éves kortól, 1–2 évente

**MÉHTESTRÁK (élethosszra számított kockázat 20–70%)**

– Profilaktikus hysterectomia és kétoldali salpingo-oophorectomia a gyermekvállalási terv teljesítése után. Endometriumbiopsziák javasoltak 30–35 éves kortól kezdve, 1–2 évente

**GYOMORRÁK (élethosszra számított kockázat 8–13%)**

– Oesophago-gastro-duodenoszkópia (OGD) az antrumból vett biopsziával kiegészítve 30–35 éves kortól kezdve, szükség esetén a *Helicobacter pylori* fertőzés kezelésével együtt. Kontrollvizsgálat 2–3 évente, az adott betegnél fennálló kockázati tényezőktől függően.

**VÉKONYBÉLRÁK (élethosszra számított kockázat 0,4–12%)**

– A vékonybél rutin szűrővizsgálata nem javasolt.

**HASNYÁLMIRIGYRÁK (a 3,7%-os kumulatív rizikó**

**8,6–10,7-szeres emelkedése 70 éves korra)** – A hasnyálmirigy rutin szűrővizsgálata nem javasolt.

**HÜGYÚTI RÁK (élethosszra számított kockázat 0,2–25%)**

– Évente vizeletvizsgálat 30–35 éves kortól kezdve.

hányada egyidejűleg fennálló nőgyógyászati és vastagbélrákkal jelentkezik. Ebben a betegcsoportban az átlagéletkor a colorectalis carcinoma kórismézésekor 40 év, míg az endometrium- vagy petefészekrák diagnosztizálásakor 44 év volt.

Az endometrium- és petefészekrák fokozott rizikója miatt fontos, hogy a szülész-nőgyógyász tisztában legyen a Lynch-szindrómához társuló ráktípusokkal a beteg családi kórtörténetének felvétele során (1. táblázat). Azt a nőbeteg, aki kóros méhvérzéssel jelentkezik, és családjában már fordult elő colorectalis rák, Lynch-szindróma szempontjából nagy kockázatúnak kell tekinteni, különösen akkor, ha az érintett családtag 50 évesnél fiatalabb (2. táblázat). Amennyiben a Lynch-szindrómás beteg már nem kíván több gyermeket szülni, célszerű tájékoztatni őt a profilaktikus hysterectomia és a kétoldali salpingo-oophorectomia előnyeiről. A még gyermekvállalás előtt álló

Lynch-szindrómás nőket szorosan nyomon kell követni 1-2 évente végzett endometriumbiopsziával, 30–35 éves kortól kezdve.<sup>6</sup> Az endometrium-carcinoma irányában fokozott figyelem indokolt, hiszen Lynch-szindróma fennállása esetén a rendellenes vérzés hátterében ez gyakoribb ok, mint az átlagpopulációban.

Nem lehet elégszer hangsúlyozni, hogy a családi kórtörténet gondos elemzése a legjobb módszer a Lynch-szindróma kockázatának felmérésére. Ha a beteg személyes vagy családi anamnézise Lynch-szindrómára utal, diagnosztikus genetikai tesztekkel kell végezni a gyanú megerősítésére (3. táblázat).<sup>7</sup> A Lynch-szindróma valószínűségének becslésére szóba jönnek vastagbél- vagy méhtestrák kimutatására szolgáló tumortesztek (mikroszatellita stabilitás vizsgálatok immunhisztokémiával: MSI és IHC) is. Ezek a vizsgálatok azonban nem diagnosztikus értékűek Lynch-szindrómára, és csírasejtes genetikai tesztelésre sem alkalmasak.<sup>6</sup> Manapság standard eljárásnak tekinthető az örökletes rák igazolására szolgáló vizsgálati panel végzése, mely egy időben többféle rákszindróma megerősítésére vagy kizárására is képes. Ennek jelentősége abban áll, hogy a genetikai tesztek alapján a Lynch-szindrómát meg lehet különböztetni egyéb colorectalis rák szindrómáktól, például a familiáris adenomatosus polyposistól (FAP) vagy a MAP szindrómától (MUTYH-asszociált polyposis). A differenciálásnak kritikus fontossága van az orvos számára, mivel jelen ismereteink szerint ezek a szindrómák nem társulnak rosszindulatú nőgyógyászati betegségek fokozott kockázatával.

**Esetbemutatók**

Két esettel illusztráljuk, hogy a nőgyógyászok miért vannak kulcshelyzetben a Lynch-szindróma felismerésében.

**1. eset: 73 éves nőbeteg**

A betegnél 45 éves korában endometrium-carcinomát, 51 és 72 éves korában colorectalis rákot kórisméztek. Nővérénél 45 éves korában derült ki veserákja, édesanyját 45 éves korában méhtestrákkal, édesapját 65 éves korában vastagbélrákkal diagnosztizálták.

2. táblázat

A Lynch-szindróma felismerésének legfontosabb szempontjai

Vastagbél szempontjából pozitív családi kórtörténet – különösen akkor, ha a családtag betegségére 50 éves kor előtt derült fény

Lynch-szindrómával összefüggő extracolonicus rákok (endometrium, petefészek, vékonybél, eperendszer, vesemedence, húgyvezeték vagy glioblastoma) szempontjából pozitív családi kórtörténet

Kóros méhvérzés hátterében kórismézett komplex endometrium-hyperplasia vagy endometriumrák 50 évesnél fiatalabb nőbetegnél

3. táblázat

Amsterdam II kritériumok a HNPCC (Lynch-szindróma) diagnosztikájában<sup>7</sup>

Három vagy több családtagnál szövettanilag verifikált HNPCC-asszociált rák (colorectalis rák, endometrium-, vékonybél-, húgyvezeték- vagy vesemedencerák), akik közül az egyik érintett elsőfokú rokona a másik két érintettnek. Kí kell zárni a familiáris adenomatosus polyposis lehetőségét.

Legalább két generációt érintő rákbetegség.

Egy vagy több rákos megbetegedés 50 éves kor előtt.

Ahogy a személyes és családi kórtörténetből látható, a betegnél korábban vastagbélrák és endometriumrák is igazolódott, amely társult Lynch-szindróma klinikai diagnózisát bizonyítja. Kórlefolysa jól igazolja az MD Anderson cikkének állítását, mely szerint a nőgyógyászati rák előbb jelentkezik, mint az első vastagbélrák. Sajnos ez a beteg három alkalommal esett át onkológiai kezelésen, mielőtt – 73 éves korában – sor került volna kórtörténetének elemzésére, a diagnózis felállítására és ennek alapján a szükséges preventív lépések megtételére. Érdekes módon egy emlőspecialista radiológus – nem pedig onkológus, szülész-nőgyógyász vagy colorectalis sebész – vitte helyes irányba a diagnosztikát, amikor a rutin mammogramok alapján kirajzolódott előtte a jellegzetes kórelőzmény. Ezután a radiológus javaslatára történtek meg a Lynch-szindróma igazolására alkalmas tesztek, melyek pozitív eredményt adtak. Ahelyett, hogy csak a genetikusokra és más specialistákra hagyatkoznánk, fontos, hogy minden orvosi szakterület képviselői tudatában legyenek az onkológiai anamnézis elemzésének fontosságával és megtegyék a szükséges lépéseket, így a helyes diagnózis felállítása nem szenved késést és nem veszítjük el a nagy kockázatú családokat.

## 2. eset. 36 éves nőbeteg

Az ötgyermekes nőbeteg 2017-ben azzal kereste fel orvosát, hogy az anyában és anyai nagyanyánál is emlő- és endometriumrák fordult elő. Ennek ismeretében a nő genetikai vizsgálatot kért. A vizsgálat „negatív” eredménnyel zárult, ugyanakkor a leletben az *MLH1* génre vonatkozóan VUS (variant of unknown significance, ismeretlen jelentőségű variáns) megjelölés szerepelt. A VUS-t nem tekintjük pozitív eredménynek, és ilyen lelet birtokában nem indokolt klinikai lépéseket tenni. Általánosságban elmondható, hogy a VUS leletek folyamatos monitorizálása szükséges, a felelős laboratóriumok ezeket élethosszig monitorizálják, és új információk beérkezésekor a korábbi véleményüket módosíthatják, később rendszerint jóindulatú variánsokká minősítik át a VUS-okat. Ebben az esetben azonban a beteg azt a téves tájékoztatást kapta, hogy fokozottan veszélyeztetett emlő- és endometriumrák szempontjából. E megbeszélés eredményeképpen a beteg kétoldali mastectomián és hysterectomián esett át. Később, a genetikai eredmények újabb értékelését követően a beteg kártérítési pert indított mind a nőgyógyász, mind pedig az emlősebész ellen.

A genetikai tesztek csak esetileg értékelő orvosok akkor járnak el helyesen, ha betegeiket a genetikai rizikófaktorok és genetikai teszteredmények elemzésében jártas szakemberhez küldik. Ebben az esetben az államon belül működő oktatókórház genetikai tanácsadóját kellett volna segítségül hívni.

## Következtetések

A szülész-nőgyógyászok igen kedvező helyzetben vannak ahhoz, hogy a családi kórtörténet rákbetegségre vonatkozó adatainak kikérdezése alapján azonosíthassák a Lynch-szindrómás betegeket. Azokkal a betegeikkel, akik kielégítik a Lynch-szindróma kritériumait, megvitathatják a genetikai kivizsgálás fontosságát. Ahogy korábban már említettük, a Lynch-szindróma egy erősen aluldiagnosztizált örökletes rendellenesség, hiszen a hordozók mindössze 5%-át azonosítják. Szemben az emlőrákkal, mely széles nyilvánosságot kap mind a nyomtatott sajtóban, mind a televízióban, mind a rózsaszín szalaggal jelképezett eseményeken, a Lynch-szindróma nem tartozik az ismert tünetegyüttesek közé. Katie Couric 1998-ban vastagbélrák következtében 42 éves korában veszítette el férjét, és azóta a vastagbél-tükrözés fontosságának és a vastagbélrák korai felismerésének szószólója lett. Az orvos–beteg interakciók révén talán szélesebb nyilvánosságot kap majd az a tény is, hogy összefüggés lehet a vastagbélrák, más tumortípusok, illetve a kevésbé ismert Lynch-szindróma között.

### Szerzői nyilatkozat:

- Dr. Kirkpatrick és dr. Cotten** a Myriad Genetic Laboratories konzulensei.  
**Dr. Kirkpatrick** az American College of Obstetricians and Gynecologists korábbi elnöke, 40 éven keresztül orvosként praktizált Denverben (Colorado, Egyesült Államok).  
**Dr. Cotton** a Law and Medicine nevű ACCME-akkreditált orvosi képzés vezetője (Hershey, Pennsylvania, Egyesült Államok).

**Keys to identifying Lynch syndrome • Contemporary OB/GYN / vol 63 / no 11 / November 7, 2018**

### HIVATKOZÁSOK

1. Kastrinos F, et al. Development and Validation of the PREMM5/\*\*/ Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2165–2172.
2. Ring KL, Garcia C, Modesitt SC. Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):512–521.
3. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 1999;81:214–218.
4. NCCN Guidelines Version 1.2018 Lynch Syndrome.
5. Lu KH, Lynch H, Lynch P, et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *MD Anderson. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol.* 2005;105:569–574.
6. Lynch Syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 147. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2014;124:1042–1054.
7. Giardiello F, Allen J, Axilbund J, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* July 2014.



## KOMMENTÁR

**Prof. dr. Patócs Attila**

*Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest*

A bemutatott közlemény elsődleges célja, hogy felhívja a nőgyógyászok figyelmét a Lynch-szindrómára.

A Lynch-szindróma egy autoszomális dominánsan öröklődő tumorszindróma, amelyben a vastagbélrák ki-

alakulásának a legnagyobb kockázata, de a vastagbélrák mellett gyomor-, endometrium-, petefészek- és hasnyálmirigyrák is a szindróma fő manifesztációi közé tartoznak. Általánosságban elmondható, hogy vastagbélrákok és endometriumrákok körülbelül 3–5% a Lynch-szindróma következtében alakul ki.

Megfordítva a statisztikai adatokat, ismert, genetikailag érintett Lynch-szindrómás férfi betegekben a vastagbélrák kialakulásának valószínűsége 50 éves kor előtt 180-szoros, míg ez nőknél 100-szoros kockázatot jelent. Nők körében a vastagbélrák mellett a méhnyálkahártyarák és a petefészekrák kialakulásának a rizikója is emelkedett, az érintett hordozók 60%-ánál, illetve 12%-ánál várható e daganatok megjelenése. Mindkét nemből egyéb daganatok (vékonybél, gyomor, máj és vesemedence/ureter daganatai) kockázatának növekedéséről is beszámoltak. Mindezeknek a klinikai adatoknak ismertetésében a Lynch-szindróma genetikai vizsgálata számos esetben indokolt. A szakmai ajánlások a genetikai vizsgálatot javasolják minden olyan esetben, ahol egy családon belül három vagy több hozzátartozónál vastag- és végbélrák, vagy más, a Lynch-szindrómával összefüggésbe hozható rákos megbetegedés (méhnyálkahártya-, petefészek-, vékonybél-, húgyvezeték- vagy vesemedence- rák) fordult elő. Szintén a genetikai vizsgálat indikációját jelenti rákos megbetegedés előfordulása legalább két egymást követő generációban, ha 50 évnél fiatalabb életkorban igazoltak rákos megbetegedést, valamint ha a vastagbélrák hátterében a familiáris colon polyposist kizárták.

A bemutatott közlemény elsősorban a szülész-nőgyógyászok szerepére fókuszál a Lynch-szindróma felismerésében és gondozásában. Az endometriumrák gyakori daganat, amelynek kivizsgálása során a korábban részletezett családi és daganatbiológiai jellegzetességek megléte esetén indokolt lehet a Lynch-szindróma molekuláris genetikai kizárása. Az MD Anderson Rákközpont 2005-ös felmérése szerint a Lynch-szindrómás nőbetegek jelentős hányadában egyidejűleg fennállt nőgyógyászati és vastagbélrák. Ebben a betegcsoportban

az átlagéletkor a vastagbélrák kórismézésekor 40 év, míg az endometrium- vagy petefészekrák diagnózisának felállításakor 44 év volt. A vizsgálat szintén igazolta, hogy a végül Lynch-szindrómával összefüggő első rosszindulatú tumorok csaknem fele nőgyógyászati természetű volt. Ugyanakkor az első eset bemutatása rávilágít a diagnózis felállításának nehézségeire. Egy több évtizede kezelt beteg esetének ismertetése révén szemléltetik, hogy az örökletes rákszindrómás esetek felismerése a mindennapi orvosi gyakorlatban nem könnyű és sokszor egy másik szakterületen jártas szakember segítségére van szükség. A bemutatott esetben egy radiológus orvos észrevétele segített a helyes diagnózis felállításában. Magyarországon a multidiszciplináris orvosi teamek (ún. onkoteamek) feladata az onkológiai betegek részére biztosítani a legmegfelelőbb diagnosztikai és terápiás lehetőségeket. Hazánkban minden onkológiai központban működik, illetve cél, hogy működjön ilyen orvoscsapat, amelyekben onkológusok, patológusok, képalkotó diagnosztikai szakemberek, radioterapeuták, molekuláris/klinikai genetikusok, belgyógyászok együttműködése biztosítja ezeknek a komplex eseteknek a legoptimálisabb el látását. Néhány extrém ritka előfordulású tumor esetén akár nemzetközi összefogásra is szükség lehet a legoptimálisabb beavatkozások elvégzésére, amelynek szervezésében a hazánkban is támogatott Európai Referencia Hálózatok keretein belül van lehetőség (European Reference Network for Rare Diseases, ERN-ek).

**A Lynch-szindróma genetikai diagnosztizálásának lépései**

Amennyiben a klinikai diagnózis Lynch-szindróma, az elsődlegesen javasolt vizsgálat a Lynch-szindrómáért (OMIM120435) felelős genetikai eltérések kimutatása. Minden új colorectalis daganat esetén javasolt a mismatch repair hiányért felelős fehérjék (*MLH1/MSH2/MSH6/PMS2*) vizsgálata immunhisztokémiai módszerrel és a mikroszatellita instabilitás vizsgálata a daganatszövetben. Minden *MLH1*-hiányt mutató daganat esetében javasolt a *BRAF* genetikai vizsgálata és az *MLH1* gén promoterének hipermetilációs vizsgálata. Az összes olyan esetben, ahol nem igazolódik *BRAF*-mutáció vagy hipermetiláció, javasolt a Lynch-szindrómáért felelős gének (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, és EPCAM*) közül annak a vizsgálata, amelynek kiesése az immunhisztokémiai vizsgálat alapján valószínűsíthető.

Ahogy látható, már a diagnózis igazolása során nagyon szoros együttműködés szükséges a patológusok (molekuláris patológia) és a klinikai genetikusok között. Magyarországon az örökletes rákszindrómák molekuláris genetikai vizsgálata során első lépés a genetikai tanácsadás, amelynek keretén belül ismertetik a beteggel, hogy az adott daganat patológiai elemzése felveti az örökletes rákszindróma lehetőségét. A genetikai kon-

## KOMMENTÁR

zultáción a beteggel ismertetni kell a betegségéhez kapcsolódó információkat, a genetikai vizsgálat szerepét, ami mind az ő, mind pedig a családtagjai számára fontos döntésekhez vezethet. Mivel a betegség autoszomális domináns módon öröklődik, az utódoknak 50-50%-os esélyük van, hogy öröklik a mutációt a beteg szülőtől. A betegség penetranciája (megjelenése) azonban inkomplett, és az érintett géntől is függ a fenotípus kialakulása. Az *MSH2*-mutációt hordozóknál nagyobb a daganatok megjelenésének rizikója az *MSH1*-mutációt hordozókhoz képest, az *MSH6*-mutációt hordozóknál pedig ritkább a vastagbélrák, de gyakoribb a méhnyálkahártyarák megjelenése. A kezelést szintén befolyásolja a genetikai érintettség.

A genetikai tanácsadás jelentőségét dokumentálja a második bemutatott eset. A szerzők egy olyan esetet ismertetnek, aki klinikailag tünetmentes volt, de a genetikai vizsgálati leleten feltűntetésre került egy ún. VUS-nak (variant of unknown significance) jelölt genetikai eltérés. Ezt az elnevezést használják minden olyan genetikai eltérésre, amelynek nem ismert vagy nem egyértelmű a klinikai összefüggése. A molekuláris genetikai leletnek tartalmaznia kell az eredmény ismertetése mellett egy „Vélemény” rovatot is, amelyben a molekuláris genetikus szakorvos véleményezi a kimutatott variánsokat, segítve a klinikusok munkáját. Természetesen a VUS-ok klinikai interpretációja a legnehezebb, hiszen vagy nem ismert egyértelmű összefüggés a variáns és a klinikai kép között, vagy azok ellentmondóak. A molekuláris genetikai vizsgálati leletekre alkalmazott szakmai ajánlások azt javasolják, hogy a VUS-ok kerüljenek feltűntetésre a leleten, de óvatosságra intik a klinikus kollégákat és nem javasolják olyan preventív beavatkozások elvégzését, amelyeket egy valóban, biztosan patogén eltérés esetén javasolnának. A második eset kapcsán sajnos egy téves klinikai gyakorlat következett be, ami elegendő jogalapot jelentett a betegnek, hogy bírósági úton kártérítésre tartson igényt. A hazai gyakorlatban is törekedni kell a VUS-ok folyamatos monitorizálására, a vizsgálatot végző laboratóriumoknak kötelessége ezt elvégezni, és új információk beérkezésekor a korábbi véleményüket akár módosíthatják is. Saját tapasztalataink alapján a VUS-ok körülbelül 75–80%-a a későbbi eredmények alapján jóindulatú genetikai variánsokká minősülnek, amelyek nem indokolnak plusz orvosi beavatkozást.

### Molekuláris genetikai háttér

A Lynch-szindróma genetikai hátterét az egyik DNS hibajavító rendszer, a mismatch repair (MMR) rendszer fehérjéit kódoló gének (*MLH1* – *MutL homolog 1*, *MSH2* – *MutS homolog 2*, *MSH6* – *MutS homolog 6*, *PMS1* – *PMS1 homolog 1*, mismatch repair system component, *MSH3* – *MutS homolog 3* és *PMS2* – *PMS1 homolog 2*, mismatch repair system

component) mutációi jelentik. A gének által kódolt fehérjék a sejtosztódás folyamatán a DNS-ben keletkező hibákat javítják ki. Elvesztésük vagy sérülésük következtében kiesik a hibajavítás, és a további sejtosztódások során új mutációk szaporodnak fel. Ennek detektálása a daganatszövetekben az úgynevezett *mikroszatellita-instabilitás* vizsgálatával lehetséges. A mikroszatelliták rövid, ismétlődő DNS-szakaszok, melyeknek a szerkezetében, elsősorban a hosszukban, a DNS-másolás folyamata alatt könnyen hiba léphet fel, és a javító folyamat híján számuk megváltozik az utódsejtben. Egy genetikailag instabil szövetben nagyobb az esély a sejtek kontrollálatlan növekedésének, mint egy genetikailag stabil szövetben. E folyamat végül tumorok kialakulásához vezet. A tumorigenézis szempontjából tumorszuppresszor és onkogéneket különböztetünk meg. A mismatch repairben részt vevő gének tumorszuppresszor gének, így a betegség kialakulásához nem elegendő a vérből (csírasejtekből) kimutatható mutáció, hanem szükséges a daganatszövetben a másik allél elvesztése (heterozigótavesztés, LOH: loss of heterosigosity) vagy mutációja is. Az, hogy ez mikor és melyik szövetben következik be, nem ismert. E mechanizmus magyarázza azt a jelenséget is, hogy akár ugyanazt a csírasejtes mutációt hordozó betegeknél is eltérő lehet a kialakult tumorok típusa és biológiai viselkedése. Szintén ezért kell hangsúlyozzuk minden mutációt hordozó beteg felé, hogy az adott eltérés csak egy bizonyos rizikót (sohasem 100%-ot) jelent a daganat kialakulására, és ezért szükséges a rendszeres klinikai szűrővizsgálatok elvégzése, amelyekkel az induló folyamat korán felismerhető lesz.

A Lynch-szindrómát kialakító mutációk hordozása nem kifejezetten ritka, előfordulását 1/500–1/1000-re becsülik a populációban. A betegek legtöbbször *MLH1*- (50%-ban) vagy *MSH2*- (40%-ban) mutáció felelős a betegségért. Az esetek mindössze 10%-a tulajdonítható *MSH6*-mutációhoz, a többi gén érintettsége ritka.

### Összefoglalás

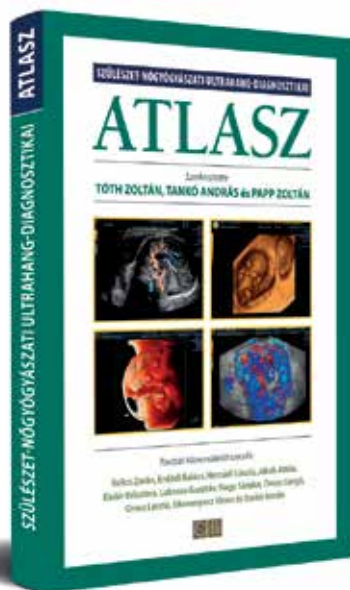
A bemutatott közlemény egy olyan örökletes rákszindrómára hívja fel a figyelmet, amelyet nőgyógyász kollégák a mindennapi munkájuk során egy viszonylag gyakori előfordulású tumor esetében is diagnosztizálhatnak. A Lynch-szindrómára elsősorban vastagbélrákos betegek esetén gondolunk, de a klinikai genetikai adatok megerősítették, hogy endometriumrák esetében is fontos a Lynch-szindróma kizárása. Az örökletes rákszindrómák diagnosztizálása, kezelése összetett szakmai feladat, amelyben több orvosszakma együttműködésére van szükség. A pontos molekuláris genetikai diagnózis nemcsak a beteg, hanem a családtagjainak a klinikai nyomon követését és szükség esetén kezelésüket is indokolja.

## KOMMENTÁR

## HIVATKOZÁSOK

1. Kirkpatrick D, Cotton VR. Keys to identifying Lynch syndrome. <http://www.contemporaryobgyn.net/gynecologic-cancers/keys-identifying-lynch-syndrome>.
2. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009; 76: 1–18.
3. Lynch PM. The hMSH2 and hMLH1 genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009;18:611–624.
4. Daniels MS, Lu KH. Genetic predisposition in gynecologic cancers. *Semin Oncol*. 2016;43:543–547.
5. Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, et al. Development and validation of the PREMM5 model for comprehensive risk assessment of Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35:2165–2172.
6. Ring KL, Garcia C, Modesitt SC. Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217:512–521.
7. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999;81:214–218.
8. NCCN Guidelines Version 1. 2018; Lynch Syndrome.
9. Lu KH, Lynch H, Lynch P, et al. Gynecologic cancer as a 'sentinel cancer' for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *MD Anderson. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol*. 2005;105:569–574.
10. Lynch Syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 147. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;124:1042–1054.
11. Giardiello FM, Allen JL, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: A consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1159–1179.

## Könyvajánlat



■ Örömmel tudatjuk, hogy a Golden Book Kiadó gondozásában megjelent **Tóth Zoltán–Tankó András–Papp Zoltán szerkesztésében a Szülészeti-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztikai atlasz** című hiánypótló szakkönyv.

A nagy (A/4) formátumú, dekoratív, több mint 500 oldalas könyv a szerkesztőkön kívül az ország különböző klinikáiról, kórházaiból felkért további 11 kitűnő közreműködő szerző gazdag képanyagát tartalmazza. A több mint 2500, nagyrészt színes fénykép a hozzátartozó ábramagyarázatokkal nemcsak a mindennapi gyakorlatot szolgálja, hanem sok ritka kórképet is bemutat, amellyel a gyakorló szülész-nőgyógyász orvos praxisa során csak ritkán találkozhat.

A korlátozott példányszámban megjelent szakkönyv bolti ára 29.500,- Ft.

Kedvezményes beszerzési árról bővebben a Kiadó alábbi honlapján olvashat:

[www.whitegoldenbook.hu](http://www.whitegoldenbook.hu)

A kötet nem hiányozhat a szülész-nőgyógyászok könyvespolcáról és a napi ultrahangvizsgálatokat végző orvosok és szonográfusok ultrahang-készülékei mellől. A gazdag képanyag és magyarázó szöveg nagy segítségükre lehet az orvosstanhallgatóknak is a klinikai embriológia és a klinikai anatómia tanulmányozása során.