

【特集】 遺伝性婦人科悪性腫瘍

Lynch 症候群

長谷川清志 宇田川康博

藤田保健衛生大学産婦人科

キーワード：Lynch 症候群，HNPCC，MMR 遺伝子，子宮体がん，卵巣がん

はじめに

遺伝性婦人科悪性腫瘍の中では、「遺伝性乳がん・卵巣がん」と「Lynch 症候群」が有名である。Lynch 症候群は、常染色体優性遺伝性疾患であるが、この疾患は従来、遺伝性非ポリポーシス大腸がん (hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC) と呼ばれていた。HNPCC 患者家系に子宮体がん、尿路系がん、小腸がんなどの発がんリスクが高いことが示され、1999 年には International Collaborative Group (ICG)-HNPCC により HNPCC の国際的診断基準であるアムステルダム診断基準が新たに改訂された(表 1)¹⁾。また、原因遺伝子が DNA ミスマッチ修復遺伝子 (MMR 遺伝子) であることが判明し、これらの遺伝子異常が HNPCC 以外の多くのがんにも関与していることが明らかになってきたことより、近年では Lynch 症候群 (あるいは Lynch/HNPCC 症候群) と呼称・表記されるようになってきた。

Lynch 症候群に関連したがん種とその生涯リスクおよび発症年齢を表 2 に示した²⁾。Lynch 症候群家系女性の子宮体がんおよび卵巣がんの生涯リスクはそれぞれ 25～60% および 9～12% とされている²⁾。Lynch 症候群家系の約 50% は子宮体

がんや卵巣がんなどの婦人科がんが発端で診断されており、婦人科がんが“sentinel cancer”であるとの報告³⁾があることより、婦人科医あるいは婦人科腫瘍専門医は、Lynch 症候群家系の存在を常に念頭に置いた家族歴の聴取が必要である。

本稿では、Lynch 症候群に関連した子宮体がんおよび卵巣がんに関する知見に関して概説する。

1. Lynch 症候群の診断法

Lynch 症候群の発癌には DNA ミスマッチ修復遺伝子 (MMR 遺伝子) の異常が関与している。1993 年に 6 種類の MMR 遺伝子 (MSH2, MLH1, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2) がクローニングされている。Lynch 症候群の家系では MSH2 と MLH1 遺伝子異常が約 90% と大部分を占め、MSH6 遺伝子異常は約 7～10%、PMS2 遺伝子異常は 5% 以下と少ない⁴⁾。一方、MMR 遺伝子ではないが、MSH2 遺伝子の上流に位置する EPCAM (Epithelial cell adhesion molecule) 遺伝子異常 (欠失) も MSH2 遺伝子の機能不全に関与し、Lynch 症候群家系の 1～3% に見出されるとの報告もあり^{5,6)}、新たなエピジェネティックなメカニズムとして注目されている。

Lynch 症候群の診断のゴールド・スタンダー

表1 Revised ICG-HNPCC Criteria (Amsterdam Criteria II, 1999)

- 1) 家系内に少なくとも3名のHNPCCに関連した腫瘍(大腸がん, 子宮体がん, 小腸がん, 尿管あるいは腎盂のがん)が認められること
- 2) そのうちの1名は他の2名に対して第一度近親者(親, 子, 兄弟姉妹)であること
- 3) 少なくとも2世代にわたって発症していること
- 4) 少なくとも1名は50歳未満で診断されていること
- 5) 家族性大腸腺腫症が除外されていること
- 6) 腫瘍の組織学的診断が確認されていること

文献1) より引用・改変

表2 Lynch 症候群関連がんの生涯リスクと発症年齢

がん種	一般集団	Lynch/HNPCC	
	生涯リスク	生涯リスク	発症年齢
大腸がん	5.5%	52～82%	44～61歳
子宮体がん	2.7%	25～60%	48～62歳
胃がん	<1%	11～19%	56歳
卵巣がん	1.6%	9～12%	42.5歳
胆道系がん	<1%	2～7%	報告なし
尿路系がん	<1%	4～5%	55歳以下
小腸がん	<1%	1～4%	49歳
中枢神経系	<1%	1～3%	50歳以下

文献2) より引用・改変

ドは, MMR 遺伝子の生殖細胞変異診断であるが, 遺伝子検査前のプレスクリーニングとしてマイクロサテライト不安定性(Microsatellite instability: MSI)や免疫組織化学的染色(Immunohistochemistry: IHC)などの解析が行われる。

MMR 遺伝子に異常を生じた場合, DNA 複製時に生じた塩基のミスマッチを正しく修復できないため, 長さの異なったDNA鎖が生じる。これは, ヒトゲノム中の数塩基を1単位とする繰り返し配列の連続領域(例えばCACACACA)に生じやすく, MSIといわれる。MSIが生じると発がんに関与する標的遺伝子異常の発生頻度が上昇し, その結果として発がんにいたると理解されている。標的遺伝子の候補としては, *TGF- β type II* 受容体, *BAX*, *E2F*, *β -catenin*, *TCF-4*, *PTEN* 遺伝子などが挙げられている。MSIの解析には5つのサテラ

イトマーカー(BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250)がNCIより推奨されている⁷⁾。PCRにて2つ以上のマーカーにallelic shiftが認められる場合をMSI-high, ひとつのマーカーのみの場合はMSI-lowと表記される。Lynch 症候群関連子宮体がんの発がんには*MSH2*, *MLH1*, *MSH6* 遺伝子の異常の関与が示唆されている。MMR 遺伝子異常により生じるゲノム不安定性はMSIにより診断可能であることより, MSIのチェックはLynch 症候群関連子宮体がんのスクリーニング検査として有用であることが示唆されている。しかしながら, MSIの多くはMMR 遺伝子のエピジェネティックな変化, 特に*MLH1* プロモーター領域におけるCpG配列のメチル化による不活化を反映していることも指摘されており⁸⁾, このメチル化は散発性子宮体がんでも20%前後の頻度が報告さ

れている⁸⁾⁹⁾(散発性大腸がんでも同様の頻度とされる)。よって、Lynch 症候群のスクリーニングとしての MSI の有用性は子宮体がんにおいては必ずしも高くないとの指摘もある。

一方、MSI よりもより簡便・安価にスクリーニングが可能なのが IHC である。MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 蛋白に対する IHC により蛋白発現の消失が認められた場合、その蛋白をコードする MMR 遺伝子の生殖細胞変異が推測される。MLH1 は PMS2 あるいは PMS1 と、MSH2 は MSH6 あるいは MSH3 とヘテロダイマーを形成する。また、PMS2 と MSH6 はダイマーを形成できない場合、極めて不安定である。よって、MLH1 遺伝子変異がある場合、MLH1 と PMS2 の発現消失が認められ、MSH2 遺伝子変異がある場合は、MSH2 と MSH6 の発現消失が認められる。PMS2 と MSH6 遺伝子変異がある場合は、それぞれの蛋白の発現消失が認められる。勿論例外もあるが、このように IHC により遺伝子検査のターゲットとなる MMR 遺伝子がある程度絞り込むことが可能となる¹⁰⁾。しかしながら、MLH1 の発現消失例には、前述のように MLH1 プロモーター領域のメチル化が原因のこともあり、これを否定するにはメチル化の検索も必要となる。

2. Lynch 症候群と子宮体がん

1) 改訂アムステルダム診断基準を満たす子宮体がんの頻度

HNPCC の全大腸がんに占める頻度が 5% と報告¹¹⁾されているのに対し、改訂アムステルダム診断基準を満たす子宮体がんの頻度は 0.5~3.5% とされており¹²⁾¹³⁾、HNPCC より低率である。本邦における頻度や臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的として、平成 17 年に日本産科婦人科学会・婦人科腫瘍委員会内に「本邦における遺伝性子宮内臓癌の頻度とその病態に関する小委員会」が設置され、全国規模の実態調査を行った。参加

10 施設での解析の結果、本邦における改訂アムステルダム診断基準を満たす子宮体がんの頻度は、全子宮体がん 2,457 例(家系)中 34 例(1.38%)とされ、欧米と同程度に存在することが判明した¹⁴⁾¹⁵⁾。

2) Lynch 症候群関連子宮体がんの臨床病理学的特徴

HNPCC と比較し、Lynch 症候群関連子宮体がんの臨床病理学的特徴はあまり明確にはされてこなかった。散発性体がんの発症年齢が 60 歳であるのに対し、Lynch 症候群関連体がんは若年発症で、平均 48 歳との報告がある¹⁶⁾。よって、若年発症の子宮体がんは Lynch 症候群のひとつの指標とされている。

Broadus ら⁹⁾は、MLH1 あるいは MSH2 遺伝子変異を有する Lynch 症候群関連体がん 50 例(A 群)と遺伝子変異を有さない 50 歳未満の散発性体がん 42 例(B 群)および MLH1 プロモーター領域のメチル化による MLH1 蛋白発現消失および MSI 陽性の散発性体がん 26 例(C 群)の 3 群間で臨床病理学的因子を比較した。その結果、平均年齢は A 群、B 群、C 群それぞれ 46.8 歳、39.9 歳、61.1 歳で A 群と C 群との間に有意な差が認められている。非類内膜腺がん(明細胞腺がん、漿液性腺がん、がん肉腫)の占める割合は A 群:14%、B 群:24%、C 群:3.8% と A 群でやや多い傾向を示した。分化度に関しては、C 群では有意に G2, G3 が多く認められ、脈管侵襲も C 群で多く認められた。さらに、Ⅲ、Ⅳ期の進行がんは A 群に比較して、B 群、C 群に多い傾向が認められた。しかしながら、A 群でも 22% はⅡ期以上であった。

以上のことより、MLH1 プロモーター領域のメチル化による MSI 陽性の散発性体がんは分化度がより低く、進行がんが多いのに対して、Lynch 症候群関連体がんは、臨床病理学的には若年発症の散発性体がんと比較的類似するものの、非類内膜腺がんも含めた幅広い組織型が発症することが示唆されている⁹⁾。

一方、前述した「本邦における遺伝性子宮内膜癌の頻度とその病態に関する小委員会」では、登録された改訂アムステルダム診断基準を満たす Lynch 症候群関連体がん 34 例の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的として、散発性体がん 2,457 例から抽出した 873 例を対象として患者背景、臨床病理学的因子、重複がんの頻度とそのがん種について比較検討した¹⁷⁾。その結果は以下の通りである。①平均年齢は、Lynch 症候群関連体がんと散発性体がんそれぞれ 49.9 歳、56.9 歳で、Lynch 症候群関連体がんで有意に低い ($p < 0.001$)。②組織型は、Broaddus らの報告⁹⁾とは異なり Lynch 症候群関連体がんに非類内膜腺がんは認められない。③分化度は、Lynch 症候群関連体がんと散発性体がんそれぞれ G1 : 73.5%, 59.3% ($p = 0.09$)、G2 : 8.8%, 24.2% ($p = 0.06$)、G3 : 17.7%, 15.1% ($p = 0.69$)であり、Lynch 症候群関連体がんに高分化型が多い傾向がある。④FIGO ステージでは、Lynch 症候群関連体がんと散発性体がんそれぞれ I 期がんが 85.3%, 66.5% で、Lynch 症候群関連体がんに I 期がんが多い ($p = 0.021$)。⑤重複がんの頻度は、Lynch 関連体がんと散発性体がんそれぞれ 38.2%, 5.8% と Lynch 症候群関連体がんに有意に頻度が高い ($p < 0.001$)。⑥重複がんのがん種は、Lynch 症候群関連体がんでは大腸がんが 69.2% を占めたのに対し、散発性体がんでは卵巣がん (35.3%)、大腸がん (25.5%)、乳がん (23.5%) の順であった¹⁷⁾。

これらは、改訂アムステルダム診断基準を満たす症例のみに限定した調査結果であり、海外の報告とはやや異なる本邦の Lynch 症候群関連子宮体がんの臨床病理学的特徴を示している。

一方、予後に関しては、Boks らの報告によると、Lynch 症候群関連体がん (MMR 遺伝子変異症例あるいは改訂アムステルダム診断基準を満たす症例) と年齢とステージをマッチさせた散発性体がんの予後とを比較したところ、5 年累積生存率は

それぞれ 88%, 82% で差は認められていない¹⁸⁾。しかしながら、予後に関する調査研究は少ないため、今後の追証が必要と思われる。

3) 改訂アムステルダム診断基準を満たさない Lynch 症候群関連子宮体がん

MMR 遺伝子の生殖細胞変異の解析からは、変異の認められた症例の中には改訂アムステルダム診断基準を満たさないものも存在する。現在までの報告では、子宮体がんで MMR 遺伝子の生殖細胞変異を有している症例は全体の 1.8~2.1%¹⁹⁾²⁰⁾とされている。実際に、Hampel らは、543 例の子宮体がんに対し MMR 遺伝子解析を施行したところ、10 例 (1.8%) に遺伝子変異を認め、*MLH1* が 1 例、*MSH2* が 3 例、*MSH6* が 6 例であり、これら 10 例中 7 例は改訂アムステルダム診断基準を満たしていなかったとしている¹⁹⁾。また、改訂アムステルダム診断基準には、胃がん、卵巣がんや乳がんなど Lynch 症候群に関連するがんが含まれていないこともあり、この基準のみでは Lynch 症候群関連子宮体がんのごく一部しか発見できないことも指摘されていることから、全体ではさらに多数の Lynch 症候群関連子宮体がんの存在が推測される。本邦の多施設共同研究によると、改訂アムステルダム診断基準を満たさなくても家系内に Lynch 症候群関連がんの好発を認める症例や重複がん症例に対しても MMR 遺伝子の生殖細胞変異の解析を行ったところ、120 例中 18 例 (15%) に MMR 遺伝子の変異を認めている。そのうち改訂アムステルダム診断基準を満たす症例は 4 症例のみであった²¹⁾。

以上のことより、改訂アムステルダム診断基準を満たさない多くの Lynch 症候群関連子宮体がんが存在する可能性が示唆され、家系内がん集積傾向を示す子宮体がん症例あるいは重複がんの症例では、MMR 遺伝子を対象とした遺伝子診断は有用と考えられる。また、MMR 遺伝子の中でも、*MSH6* 遺伝子が遺伝性子宮体がんの発癌に深く

関与している可能性も示唆されている²¹⁾²²⁾。

4) Lynch 症候群関連子宮体がんのスクリーニング

大腸がんでは HNPCC (Lynch 症候群) をスクリーニングする方法として改訂ベセスダ診断基準 (2004 年) が提唱されている²³⁾。これは、①若年発症、②同時性・異時性がん、③特異的な組織所見、④家族歴の 4 項目をもとに幅広く HNPCC の可能性のある症例を拾い上げ、MSI あるいは MMR 蛋白発現の有無を免疫組織化学的に確認することにより絞り込み、最終的に MMR 遺伝子変異の解析を必要とする症例を選別する方法である。

子宮体がん症例から Lynch 症候群を判別する指標としては、詳細な家族歴をベースとして、若年発症と同時性・異時性重複がんの存在の 2 つが有用であることを多くの報告が示している。Berends らや Lu らは、50 歳以下で発症した子宮体がんの 9% に MMR 遺伝子変異が確認されたことを報告している²⁴⁾²⁵⁾。さらに Lu らは、第一度近親者に Lynch 症候群関連がんが存在し、50 歳以下の発症で BMI 25 以下の場合には高い確率で MMR 遺伝子変異を有することを報告している²⁵⁾。また、Millar らは、子宮体がんと大腸がんの同時性あるいは異時性発生症例 40 例中 7 例 (17.5%) に MMR 遺伝子変異が認められたとしている²⁶⁾。しかしながら、MSH6 遺伝子変異が確認された子宮体がんでは、50 歳以上の患者も少なからず存在し¹⁹⁾、年齢と家族歴のみではハイリスク症例の選別は困難との報告も多い。Garg らは、改訂ベセスダ診断基準をもとに子宮体がん症例から Lynch 症候群のハイリスク症例を選別するアルゴリズムを提唱している²⁷⁾。彼らは、MMR 蛋白発現の免疫組織化学的な検討を推奨する患者の選択基準として、以下の 5 項目を挙げている。① 50 歳以下、②年齢に関係なく、腫瘍周囲あるいは腫瘍内にリンパ球の浸潤が著明なもの、腫瘍の heterogeneity が強いもの (特に未分化ながんの混在)、③子宮峡部がん

(子宮体部下部がん)、④卵巣明細胞腺癌との同時性重複がん、⑤ Lynch 症候群関連がんの家族歴を有する。

大腸がんの改訂ベセスダ診断基準では、特異的な形態学的所見 (腫瘍浸潤性リンパ球の存在、Crohn 病様リンパ球反応、粘液性/印環がん分化、髄様性増殖パターン) が項目として挙げられているが、子宮体がんでも同様に MSI-H と関連する形態学的所見として、腫瘍周囲あるいは腫瘍内の多数のリンパ球の浸潤を伴うもの、腫瘍の heterogeneity が強いもの (特に未分化ながんの混在) などが報告されている²⁸⁾²⁹⁾。しかし、一方ではそれを否定する報告もあることより、今後の検討が必要と思われる。また、子宮峡部がんが Lynch 症候群と関連しているとの報告がある³⁰⁾。Westin らは、35 例の子宮峡部がんのうち、5 例 (14.2%) が改訂アムステルダム診断基準を満たし、5 例とも MSH2 遺伝子変異を有していたとしている³⁰⁾。全子宮体がんに占める Lynch 症候群関連子宮体がんの割合が 1.8~2.1%¹⁹⁾²⁰⁾であることを考えると、子宮峡部がんにも MMR 遺伝子異常が多いことが示唆されている。HNPCC の臨床病理学的特徴のひとつとして右側大腸に好発することが挙げられているが、子宮体部にも MMR 遺伝子異常の起こりやすい部位特異性があるのか否か、興味のあるところである。

一方、SGO (Society of Gynecologic Oncologists) により、Lynch 症候群関連子宮体がんのスクリーニングのための基準が作成されている。Lynch 症候群の可能性が約 20~25% 以上あり、MMR 遺伝子検査が推奨される患者の選択基準を表 3 に示す³¹⁾。

3. Lynch 症候群と卵巣がん

遺伝性卵巣がんの主たるものとして、遺伝性卵巣がん症候群、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群、Lynch 症候群関連卵巣がんがあり、これら以外の

表3 遺伝性の子宮体がん、大腸がんおよび関連がんの可能性が20～25%以上あり、遺伝子検査が推奨される患者の基準

- ・改訂アムステルダム診断基準を満たす子宮体がんあるいは大腸がんの患者。
- ・同時性あるいは異時性の子宮体がん和大腸がんの患者で、最初のがんが50歳未満で発症している。
- ・同時性あるいは異時性の卵巣がん和大腸がんの患者で、最初のがんが50歳未満で発症している。
- ・大腸がんあるいは子宮体がんの患者で、ミスマッチ修復異常（例えばMSIあるいは免疫組織化学的検討によるMLH1, MSH, MSH6, PMS2の発現消失）が証明されている。
- ・第一度および第二度近親者にミスマッチ修復遺伝子変異が判明している患者。

文献31)より引用・改変

原因は約2%以下である。遺伝性卵巣がん症候群(site-specific)は、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群のバリエーションであるとの考えもある。

遺伝性卵巣がんの中ではBRCA1およびBRCA2遺伝子変異は65～75%, MMR遺伝子変異は10～15%とされている³²⁾。

1) Lynch 症候群関連卵巣がんとMMR遺伝子異常

Lynch 症候群家系女性の卵巣がんの生涯リスクは9～12%とされており²⁾、子宮体がんのリスクよりは低い。Vasenらは、MLH1遺伝子変異を有する場合の卵巣がんの生涯リスクは3.4%であるのに対し、MSH2遺伝子変異を有する場合は10.4%と約3倍高率であったことより、MSH2遺伝子変異は卵巣がん発症のハイリスクであることを報告している³³⁾。発症年齢も前者の場合は平均51歳(35～75歳)、後者の場合は平均45歳(37～58歳)とやや相違があることも報告している³³⁾。一方、MSH6遺伝子変異に関しては、MSH6遺伝子変異を有する家系で卵巣がんの発症が高頻度(33%)と報告されているが³⁴⁾、発がんの生涯リスクは明確にはされていない。

2) Lynch 症候群関連卵巣がんの臨床病理学的特徴

Lynch 症候群関連卵巣がんは散発性卵巣がんと比較して、発症年齢は41～49歳 vs 60～65歳と前者で低いとされている^{35)～37)}。また、Lynch 症候群関連卵巣がんは、高分化型から中分化型が多く、

FIGO ステージはI, II期が多く、子宮体がんの同時性発生を21.5%に認めたとの報告がある³⁸⁾。また、BRCA遺伝子変異による卵巣がんの組織型は主に漿液性腺がんであるのに対し、MMR遺伝子変異による卵巣がんでは非漿液性腺がんや様々な組織型が発生することが報告されている。Crijnenらは、19例中7例(37%)が非漿液性腺がんであったと報告しており³⁵⁾、Watson and Lynchも、48例中31例(65%)と高い非漿液性腺がんの割合を報告している³⁶⁾。

また、予後に関する調査では、Crijnenらは、改訂アムステルダム診断基準を満たすかMMR遺伝子変異が判明しているLynch 症候群関連卵巣がん26例と、年齢とステージをマッチさせた散発性卵巣がん52例との予後を比較したところ、5年生存率はそれぞれ64.2%, 58.1%と同等であったと報告している³⁵⁾。また、プラチナ系製剤を中心とした化学療法の効果も同等である可能性も指摘している。しかしながら、サンプルサイズの問題、コントロールの選別法、人種や地域性の問題、あるいは前述のように、両群の発生組織型に若干の相違があることなどから、結論を導くにはさらに多数例での調査研究が必要と思われる。

また、*in vitro*の検討では、がん細胞にMMR遺伝子変異がある場合、理論上DNAダメージを認識できず、結果としてアポトーシスを誘導できないため、プラチナ系製剤に抵抗性を示すことが報告されている³⁹⁾⁴⁰⁾。しかしながら、実際の臨床

データの解析からは、MMR 遺伝子変異を有する卵巣がん症例のプラチナ系製剤に対する感受性は散発性卵巣がんと同様であるとの報告もあり⁴¹⁾、一定の見解が得られていない。プラチナ系製剤抵抗性のメカニズムは多様であるため、MMR 遺伝子のジェネティック、エピジェネティックな変化がどのようにこのメカニズムに関与しているのかについては今後の十分な検討が必要と思われる。

おわりに

子宮体がんや卵巣がんなど婦人科がんが発端となり Lynch 症候群家系が発見されることも少なくない。しかしながら、我々婦人科医の中では Lynch 症候群に関する認知度が未だ高いとは言えず、多くの Lynch 症候群家系が見逃されている可能性がある。我々婦人科医は、Lynch 症候群家系の存在に常に留意し、詳細な家族歴の聴取を心がけることが必要である。改訂アムステルダム診断基準は、多くの問題点が指摘されているものの、依然として Lynch 症候群の診断のためのファースト・ステップである。改訂アムステルダム診断基準を想起させる簡単な方法として、「3-2-1 ルール」がある。すなわち、家系内に3人以上の Lynch 症候群関連がんが存在すること、2世代にわたり発症していること、少なくとも1人は50歳未満で診断されていることであり、この「3-2-1 ルール」を常に念頭に置いた家族歴の聴取が必要である。

Lynch 症候群関連子宮体がんや卵巣がんはもとより、その他の Lynch 症候群関連がんに関しても患者本人のみならず家系構成員に対しても長期管理やサーベイランスを他科(消化器内科・外科、泌尿器科、乳腺外科等)との連携で行うことも肝要である。また、発がん予防(一次予防、二次予防)と遺伝子検査などについて十分な情報を提供する遺伝カウンセリングの充足化と体系整備も重要課題である。Lynch 症候群の患者あるいは保因者に対するサーベイランスの実際、二次予防としての

リスク低減手術、遺伝カウンセリングや遺伝子検査の実情と課題など、Lynch 症候群に関わる興味深い諸問題に関しては、他書を参照されたい。

文献

- 1) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453—1456
- 2) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk1211/>
- 3) Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al. Gynecologic malignancy as a “sentinel cancer” for woman with HNPCC. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 569—574
- 4) Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition—update of ICG-HNPCC/INSIGHT mutation database. *Dis Markers* 2004; 20: 269—276
- 5) Niessen RC, Hofstra RM, Westers H, et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletion are a frequent cause of Lynch syndrome. *Gene Chromosome Cancer* 2009; 48: 737—744
- 6) Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2011; 32: 407—414
- 7) Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248—5257
- 8) Estellar M, Levine R, Baylin SB, et al. MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. *Oncogene* 1998; 17: 2413—2417
- 9) Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, et al. Pathologic feature of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106(1): 87—94
- 10) 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: 293—300
- 11) Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801—818
 - 12) Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, et al. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2005; 20: 9344—9350
 - 13) Yoon SN, Ku JL, Shin YK, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer in endometrial cancer patients. In *J Cancer* 2008; 122: 1077—1081
 - 14) 婦人科腫瘍委員会報告.「本邦における遺伝性子宮内膜癌の頻度とその病態に関する小委員会」.
日産婦誌 2007; 59(6): 1149—1150
 - 15) 婦人科腫瘍委員会報告.「本邦における遺伝性子宮内膜癌の頻度とその病態に関する小委員会」.
日産婦誌 2008; 60(6): 1218—1219
 - 16) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1675—1678
 - 17) 婦人科腫瘍委員会報告.「本邦における遺伝性子宮内膜癌の頻度とその病態に関する小委員会」.
日産婦誌 2009; 61(7): 1540—1542
 - 18) Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, et al. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 198—200
 - 19) Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66: 7810—7817
 - 20) Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary non-polyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol* 2005; 23: 4609—4616
 - 21) Hirai Y, Banno K, Udagawa Y, et al. Molecular epidemiological and mutational analysis of DNA mismatch repair (MMR) genes in endometrial cancer patients with HNPCC-associated familial predisposition to cancer. *Cancer Sci* 2008; 99(9): 1715—1719
 - 22) Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999; 23: 142—144
 - 23) 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; 18: 261—268
 - 24) Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, et al. Toward new strategies to select young endometrial cancer patients for mismatch repair gene mutation analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4364—4370
 - 25) Lu KH. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. *Fam Cancer* 2008; 7: 53—58
 - 26) Millar AL, Pal T, Madlensky L, et al. Mismatch repair gene defects contribute to the genetic basis of double primary cancers of the colorectum and endometrium. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 823—829
 - 27) Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 679—684
 - 28) Shia JS, Black DB, Hummer AJ, et al. Routinely assessed morphologic features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Hum Pathol* 2008; 39: 116—125
 - 29) Grag K, Leitao M, Kauff N, et al. Selection of endometrial carcinoma for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 925—933
 - 30) Westin S, Broaddus R. Adenocarcinoma of the lower uterine segment: a unique subset of endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5965—5971
 - 31) Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 159—162
 - 32) Bewtra C, Watson P, Conway T, Read-Hippee C, Lynch HT. Hereditary ovarian cancer: a clinico-pathological study. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 180—187

- 33) Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4074—4080
- 34) Cederquist K, Emanuelsson M, Wiklund F, et al. Two Swedish founder MSH6 mutations, 1 nonsense and 1 missense, conferring high cumulative risk of Lynch syndrome. *Clin Genet* 2005; 68: 533—541
- 35) Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H, et al. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer* 2005; 4: 301—305
- 36) Watson P, Lynch HT. Cancer risk in mismatch repair gene mutation carrier. *Fam Cancer* 2001; 1: 57—60
- 37) Malander S, Rambech E, Kristoffersson U, et al. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 238—243
- 38) Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 223—228
- 39) Aebi S, Kurdi-Haidar B, Gordon R, et al. Loss of DNA mismatch repair in acquired resistance to cisplatin. *Cancer Res* 1996; 56: 3087—3090
- 40) Plumb JA, Strathdee G, Sludden J, et al. Reversal of drug resistance in human tumor xenografts by 2'-deoxy-5-zaacytidine-induced demethylation of the hMLH1 gene promoter. *Cancer Res* 2000; 60: 6039—6044
- 41) Helleman J, van Staveren IL, Dinjens WN, et al. Mismatch repair and treatment resistance in ovarian cancer. *BMC Cancer* (serial online) 2006; 6: 20

Lynch Syndrome

Kiyoshi HASEGAWA, Yasuhiro UDAGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University School of Medicine, Aichi

Key words: Lynch syndrome, HNPCC, Mismatch repair genes, Endometrial cancer, Ovarian cancer