

М.Р. Лозинська  
Ю.С. Лозинський

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

**Ключові слова:** колоректальний рак, синдром Лінча, первинно-множинні злоякісні пухлини, генеалогічний аналіз, родовід.

## КЛІНІЧНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ ЛІНЧА

**Резюме.** Проведено генеалогічний аналіз сімей 170 пацієнтів із колоректальним раком (КРР). 52 (30,1%) мали спадкову форму КРР; із них у 40 осіб встановлено відповідність Амстердамським критеріям (1–3) та деяким критеріям рекомендацій ICG HNPCC Bethesda щодо діагностики синдрому Лінча (СЛ). У пробандів із підозрою на СЛ виявлено підвищену схильність до утворення первинно-множинних злоякісних пухлин, а також достовірно менший вік маніфестації КРР (< 50 років). Відповідність 3 Амстердамським критеріям діагностики (АКД) спостерігали у 4 (2,4%) сім'ях, 2 АКД — у 14 (8,2%), 1 АКД — у 22 (12,9%). Найбільша кількість хворих зі злоякісними новоутвореннями в межах однієї сім'ї в 3 поколіннях становила 12, з яких у 8 був КРР. Серед родичів пробандів із СЛ поряд із КРР найчастіше спостерігали інші новоутворення шлунково-кишкового тракту. Співвідношення сімей із СЛ I і II було 1:1. Відповідність результатів клініко-генеалогічного обстеження АКД та критеріям Bethesda повинно бути основою для поглибленої генетичної діагностики пацієнтів, виявлення групи ризику та створення бази даних сімей із СЛ.

### ВСТУП

Синдром Лінча (СЛ) — спадковий неполіпозний колоректальний рак (hereditary nonpolyposis colorectal cancer — HNPCC) успадковується автосомно-домінантно із пенетрантністю 80–90% [1–3]. Вважають, що HNPCC становить приблизно 5% від усіх випадків раку товстої кишки (РТК) і виникає без попереднього сімейного аденоматозного поліпозу (САП), хвороби Крона чи неспецифічного виразкового коліту [1, 2, 4]. На відміну від синдромів спадкового поліпозу товстої кишки СЛ не має специфічного фенотипу. Ризик виникнення РТК при СЛ у пацієнтів молодших 45 років зростає в 3 рази порівняно із загально-популяційною частотою [4, 5]. Існує низка положень, що допомагають діагностувати СЛ. У 1991 р. були запропоновані Амстердамські критерії діагностики HNPCC (АКД-I), які включали такі вимоги: 1) у межах сім'ї 3 чи більше родичів пробанда повинні бути хворими на РТК, причому 1 з них — родич першого ступеня спорідненості відносно двох інших (САП виключається); 2) РТК повинен виявлятися не менше ніж в 2 поколіннях однієї сім'ї; 3) не менше 1 випадку РТК має бути діагностовано раніше ніж у 50 років [14]. У 1998 р. після відкриття специфічних мутацій, що відповідають за HNPCC та позакишкові онкологічні захворювання, АКД були доповнені: 1) 3 чи більше родичів пробанда з РТК повинні мати РТК та/або рак іншої локалізації (рак ендометрію, гепатобіліарної системи, шлунка, яєчника, тонкої кишки, шкіри, сечостатевої системи, головного мозку та ін.), 1 з них повинен бути родичем першого ступеня спорідненості відносно 2 інших (САП виключається); 2) у 2 чи більше поколіннях повинні бути виявлені родичі пробанда, хворі на рак; 3) у 1 чи більше родичів пробанда новоутворення повинне діагностуватися у віці < 50 років. У зв'язку з АКД-II можна сказати, що назва HNPCC є неточною, оскільки синдром включає ще й інші види злоякісних ново-

утворень (ЗН) [1, 2]. На основі переважної локалізації РТК та спектру новоутворень розрізняють 2 типи СЛ — СЛ I і СЛ II.

В основі СЛ лежить наявність природжених мутацій генів, що належать до системи репарації неспарених основ (mismatch repair) ДНК: найчастіше *hMSH2*, *hMLH1*, що знаходяться на хромосомах 2р і 3р відповідно, рідше *hPMS2*, *hPMS1*, *hMSH3*, *EXO1* [6–9]. Хоча середній вік виникнення РТК у носіїв мутацій генів становить 45 років, останні дослідження показали можливість появи хвороби у старшому віці, в межах 69 років [5]. Послаблену форму синдрому, що характеризується нижчою пенетрантністю і старшим віком маніфестації, зумовлюють мутації гена *hMSH6* [1]. Пацієнтів, що мають спадкову форму раку згідно з АКД, однак не є носіями мутацій генів HNPCC, відносять до групи «сімейного колоректального раку типу X». У них відсутній ризик виникнення новоутворень правосторонньої локалізації (у сліпій і висхідній кишці); вони мають вищу вірогідність розвитку низькодиференційованих і слизопродукуючих пухлин [10, 11]. Внаслідок зазначених мутацій при СЛ у клітинах пухлин більше ніж у 90% випадків спостерігають явище мікросателітної нестабільності (MSI) [6, 12]. У 1999 р. були опубліковані більш точні, порівняно з АКД, рекомендації Bethesda для індивідів, що пройшли генетичне тестування [15]. Згідно з цими рекомендаціями додатковими вимогами для встановлення діагнозу СЛ є наявність синхронних чи метакронних новоутворень у пацієнтів із РТК та високі показники MSI у осіб молодших 60 років [16].

Перше повідомлення про сім'ю з HNPCC, у якій було виявлено нагромадження випадків РТК у поєднанні зі ЗН іншої локалізації у родичів пробанда, зробив професор A.S. Warthin близько 100 років тому. Це одна з найбільших в історії медицини ракова сім'я, яка на сьогодні нараховує 8 поколінь. У частини членів сім'ї було виявлено мутацію гена *hMSH2* [13].

Метою роботи був відбір серед хворих на РТК пробандів із підозрою на СЛ (на основі аналізу родоводів, медичних карток, оцінки відповідності АКД і критеріям Bethesda) для виявлення групи високого сімейного ризику захворювання та створення бази даних для поглибленої генетичної діагностики.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено вивчення медичних карт та генеалогічний аналіз сімей (3–4 покоління) 170 пацієнтів із РТК, що проходили протягом 2005–2011 рр. лікування на базі проктологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Діагноз пацієнтам було встановлено на основі загальноклінічного, ендоскопічного, променевого та лабораторного методів діагностики. Вік пацієнтів становив від 29 до 89 років. Осіб чоловічої статі — 90, жіночої — 80. Пацієнти були мешканцями 6 областей України: Львівської, Івано-Франківської, Тернопільської, Волинської, Закарпатської та Вінницької. Усі залучені у дослідження пацієнти дали інформовану згоду щодо його проведення та використання результатів у наукових цілях.

Зі спорадичною формою РТК було 118 (69,9%) пацієнтів середнім віком 62,5 року (від 36 до 89); чоловіків — 66, жінок — 52. Спадкову форму РТК діагностовано у 52 (30,1%) пацієнтів (чоловіків — 24, жінок — 28) віком від 30 до 78 років (середній вік — 54,0 року). Серед останніх відбір групи пацієнтів із підозрою на СЛ проводили з урахуванням АКД та принципів діагностики Bethesda.

Визначення пухлинного маркера (ПМ) раково-ембріонального антигену (РЕА) виконували за допомогою імуноферментного методу [17].

Результати роботи опрацьовано за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність різниці показників оцінювали за критерієм Пірсона  $\chi^2$ ; статистично значимою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 52 пацієнтів зі спадковою формою РТК у 40 (76,9%) встановлено відповідність положенням АКД; у 9 (17,3%) пробандів РТК виник на ґрунті множинного аденоматозного поліпозу (у 6 з них було підтверджено САП і носійство мутацій генів *APC* або *MUT*) [18] і у 3 (5,3%) — на основі запальних захворювань товстої кишки.

Із 40 пацієнтів, що відповідали положенням АКД, РТК у віці менше 50 (від 29 до 49) років було виявлено у 11 (27,5%) осіб. На основі статистичних розрахунків встановлено більш ранній вік маніфестації захворювання у пробандів із підозрою на СЛ порівняно зі спорадичною формою РТК (таблиця). У 9 пробандів (22,5%) із групи з підозрою на СЛ діагностували первинно-множинні злоякісні новоутворення (ПМЗН) із синхронним або метакронним виявленням, що вдвічі більше, ніж при спорадичній формі захворювання (у 13 випадках, 11,0%) (див. таблицю). Хоча достовірної різниці між групами за цією ознакою не виявлено, у пацієнтів із підозрою на СЛ спостерігається тенденція до підвищеної схильності до утворення пухлин — канкрофілії.

Таблиця

Порівняння віку маніфестації РТК та частоти ПМЗН у хворих зі спорадичною та спадковою формою захворювання

Досліджувані ознаки	Кількість пацієнтів, n (%)	
	Спорадичний РТК (n = 118)	Спадковий РТК, відповідність 1–3 АКД (n = 40)
Вік маніфестації РТК <50 років	15 (12,7)	11 (27,5)*
Наявність ПМЗН	13 (11,0)	9 (22,5)

АКД — Амстердамські критерії діагностики; \* $p < 0,05$ .

При розподілі хворих із підозрою на СЛ в залежності від рівня відповідності АКД [14] було виділено 3 групи: група I — відповідність трьом критеріям — 4 (2,4%) особи; група II — відповідність двом критеріям — 14 (8,2%); група III — відповідність хоча б одному критерію — 22 (12,9%). Вік пробандів групи I становив 47,5 року (від 32 до 63), групи II — 51,5 (від 30 до 73), групи III — 62,0 (від 46 до 78) роки. Співвідношення за статтю у групі I — 1 чоловік/3 жінки; в групі II — 7 чоловіків/7 жінок; у групі III — 9 чоловіків/13 жінок. Таким чином, сумарно у групах I–III жінок було більше, ніж чоловіків: 23 (57,5%) проти 17 (42,5%). Кількість сімей, де було встановлено СЛ II, в трьох групах становила 20: у групі I — 4 (100%), у групі II — 5 (35,7%), у групі III — 11 (50,0%). Сукупно у трьох групах відповідності АКД співвідношення сімей із СЛ I і СЛ II було 1:1.

Лише у 4 сім'ях пробандів із усіх обстежених із спадковою формою РТК спостерігали відповідність трьом критеріям АКД і деяким принципам діагностики Bethesda. У родичів цих пробандів 1-го та 2-го ступеня спорідненості було додатково виявлено, крім РТК, ще й інші ЗН. У 3 (75,0%) сім'ях спостерігали синхронне чи метакронне виникнення ПМЗН. Із загальної кількості (19) хворих на РТК в цих сім'ях віком менше 50 років було 16 осіб. У родовах більшості пацієнтів із СЛ у наступних поколіннях сімей спостерігали більш ранню маніфестацію захворювання. Родоводи сімей групи I наведено на рис. 1–4.

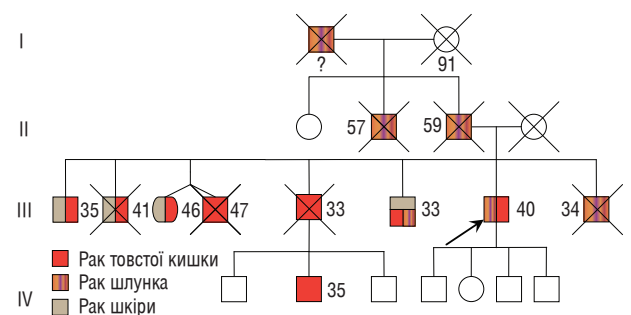


Рис. 1. Родовід сім'ї пробанда ЛМІ з СЛ II, мешканця Закарпатської області

Найбільшу кількість уражених осіб — 12 (див. рис. 1) було виявлено в сім'ї пробанда-чоловіка ЛМІ віком 40 років, мешканця Закарпатської області, якому було встановлено діагноз: синхронний рак сліпої кишки (Т3N1M1G3) і поперечно-ободової кишки (Т3N0M0G2) та рак шлунка. 7 сибсів пробанда хворіли на ЗН, причому у 6 з них було діагностовано РТК. У сина одного із сибсів пробанда теж був РТК. У 4 сиб-

сів (у тому числі в сестри пробанда з двійнят) поряд з РТК виявили рак шкіри. Вік сибсів пробанда — від 33 до 47 років. На рак шлунка хворіли у віці менше 60 років дід, батько пробанда і рідний брат батька, а також 2 сибсів пробанда. Таким чином, ПМЗН, з поєднанням РТК, раку шлунка і шкіри спостерігали у 5 з 12 пацієнтів-членів сім'ї. Найчастішим разом із РТК (8 випадків) був рак шлунка. Загальна кількість у родоводі хворих віком менше 50 років — 8. На основі аналізу родоводу та оцінки відповідності АКД та критеріям Bethesda пробанду і його хворим родичам було встановлено діагноз — СЛ ІІ у 4 поколіннях сім'ї.

На рис. 2 наведено родовід сім'ї **СЛВ** — пробанда-жінки віком 32 роки, що проживає у Волинській області, яка мала діагноз рак сигмоподібної кишки рТ4N1M+G3. ЗН діагностували у 8 осіб з 3 поколінь сім'ї, РТК було виявлено у 7 осіб. Вік маніфестації захворювання становив від 32 до 68 років; кількість хворих віком менше 50 років — 4. У 2 родичів пробанда було виявлено ПМЗН: поєднання РТК з раком легень та раком яєчника. Дядько пробанда по лінії матері помер у віці 55 років від раку стравоходу. Діагноз СЛ ІІ було встановлено на основі генеалогічного аналізу та оцінки відповідності АКД та критеріям Bethesda.

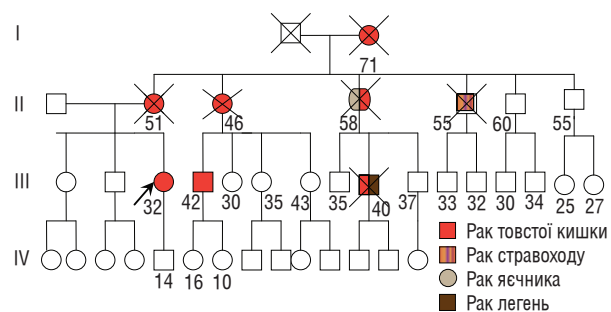


Рис. 2. Родовід сім'ї пробанда **СЛВ** із СЛ ІІ, мешканки Волинської області

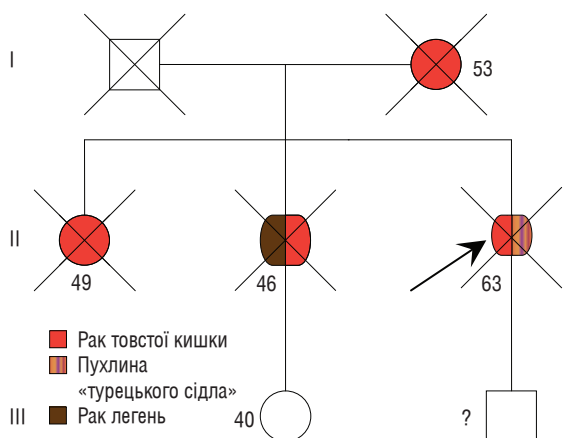


Рис. 3. Родовід сім'ї пробанда **ТАТ** із СЛ ІІ, мешканки Львівської області

У пробанда-жінки **ТАТ** віком 63 роки, мешканки Львівської області (див. рис. 3) було діагностовано синхронний рак селезінкового кута та сигмоподібної кишки Т4N0M0G1R1, а також дивертикульоз лівих відділів товстої кишки. Хоча, за літературними повідомленнями, пацієнти із СЛ не мають специфічного фенотипу [4, 5], у цієї пацієнтки було виявлено

природжені аномалії лицевої частини черепа та множинні невуси на шкірі. Пацієнтка мала акромегалію, зумовлену пухлиною «турецького сідла». Мати та дві сестри пробанда хворіли на РТК; одна із сестер мала ПМЗН — поєднання раку прямої кишки і раку легень. Кількість хворих віком менше 50 років — 2. Пробанду і членам її сім'ї встановлено наявність СЛ ІІ.

Жінка-пробанд **ВКІ**, мешканка Вінницької області, захворіла на рак прямої кишки (Т3N0M0G2) у віці 42 роки. 3 її родичі — бабуся, мати та двоюрідний брат по лінії матері хворіли на РТК. Всі сибси матері пробанда померли від різних ЗН: раку нирки, шлунка, яєчника. Кількість хворих на РТК віком менше 50 років — 2. У пробанда та її родичів, хворих на рак, підтверджено СЛ ІІ. Пацієнтка успішно прооперована, а родичі отримали рекомендації генетика. Родовід сім'ї наведено на рис. 4.

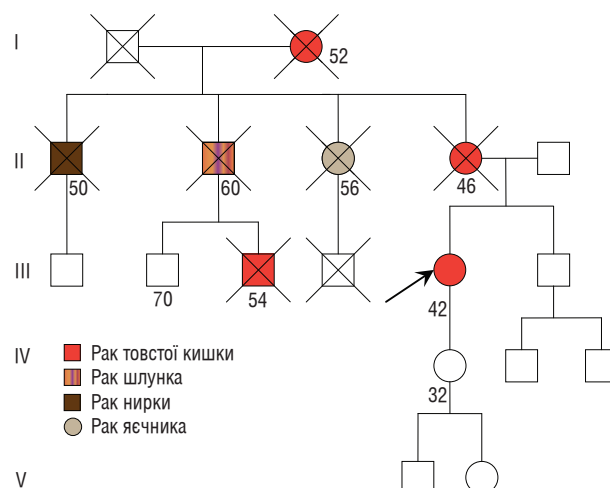


Рис. 4. Родовід сім'ї пробанда **ВКІ** із СЛ ІІ, мешканки Вінницької області

У сім'ях 14 хворих на РТК пробандів групи ІІ (за відповідністю АКД) був виявлений 21 близькоспоріднений родич із аналогічним захворюванням, а у сім'ях 22 пробандів групи ІІІ — 30 близькоспоріднених родичів з таким самим діагнозом. У 2 пробандів групи ІІ та 3 пробандів групи ІІІ було виявлено ПМЗН іншої локалізації. У 7 родичів пробандів групи ІІ діагностували наступні ПМЗН: рак шлунка, ендометрію, молочної залози, легень, простати і хондросаркому. У 16 родичів пробандів групи ІІІ серед ЗН переважали рак шлунка, молочної залози; виявляли також рак легень, ендометрію, шкіри, щитоподібної залози, шийки матки та сечового міхура. У родичів пробандів груп ІІ і ІІІ ЗН різної локалізації траплялися у поєднанні з РТК. Вік маніфестації ЗН у родичів пробандів групи ІІ відповідності АКД становив 54,5 року (35–74), а групи ІІІ — 58,0 (33–83) років.

Слід зазначити, що серед пацієнтів із спорадичною формою новоутворень також було виявлено 15 (12,7%) осіб, у яких діагностували рак у віці менше 50 років, причому у 2 із них спостерігали синхронні та метакронні ПМЗН (їх робота не була пов'язана зі шкідливими чинниками). Особливу увагу потрібно



звертати на хворих молодого віку із ПМЗН. Згідно з даними літератури діагноз «первинно-множинні пухлини» дозволяє припустити наявність у пацієнта класичного спадкового раку [17]. Таким чином, пацієнтів зі спорадичною формою РТК при ранній (менше 50 років) маніфестації захворювання, особливо із ПМЗН, можна віднести до групи з підозрою на СЛ. Адже мутації генів можуть виникнути *de novo*.

У зв'язку з автосомно-домінантним типом успадкування та високим ступенем пенетрантності захворювання пацієнтам із ретельно відібраної групи ризику слід рекомендувати регулярне спостереження у лікаря-онколога (не лише пробандам, але й родичам 1-го ступеня спорідненості). Ризик виникнення СЛ у дітей пробанда становить 50%. Такою ж високою є вірогідність появи онкологічних захворювань у сибсів пробанда.

Для раннього виявлення новоутворень необхідним є проведення лабораторних діагностичних процедур, що включають визначення ПМ та виділення ДНК із зразків периферичної крові. Найбільш інформативними при РТК є онкофетальний антиген — РЕА, а також онкофетальний ПМ — муцино-сало-гліколіпід СА 19.9 [18]. У нашому дослідженні у пробанда СЛМ було проведено визначення РЕА і виявлено перевищення його рівня більше ніж у 10 разів (82,8 нг/мл) та діагностовано низькодиференційовану аденокарциному з метастазами в одному лімфовузлі і лівому яєчнику. Жінкам із СЛ II необхідне проведення вагінальної ультрасонографії, вагінальної аспірації, а також щорічне визначення ПМ СА 125 [4]. Згідно з літературними повідомленнями ступінь пенетрантності захворювання у хворих на рак ендометрію у сім'ях із СЛ становить 60%, а у хворих на рак іншої локалізації — 20% [1]. Пацієнтам із СЛ з наявністю в родині ЗН шлунка потрібно пропонувати визначення ПМ СА 72.4, а також РЕА і СА 19.9. Дослідження перелічених ПМ слід рекомендувати як перший етап лабораторної діагностики у осіб групи ризику виникнення СЛ під час онкогенетичного консультування. Близькоспорідненим родичам пробанда-носія маркерної мутації генів *HNPCC* при умові підписання інформованої згоди необхідно пропонувати виділення ДНК із периферичної крові для подальшого генетичного тестування.

Незважаючи на відсутність впровадження в Україні методів визначення мутацій генів, характерних для СЛ, наявність клінічної бази даних та банку ДНК пацієнтів із підозрою на це захворювання дасть можливість передавати на основі наукової співпраці зразки ДНК у лабораторії сусідніх держав, де такі дослідження проводять (Польща, Росія). Налагодження в Україні методу визначення мутацій відповідних генів дозволить провести дослідження пацієнтів цієї групи у першу чергу. Схематичне зображення послідовності етапів відбору пацієнтів у групи ризику виникнення СЛ на основі аналізу родоводів та оцінки відповідності АКД та принципам Bethesda наведено на рис. 5.

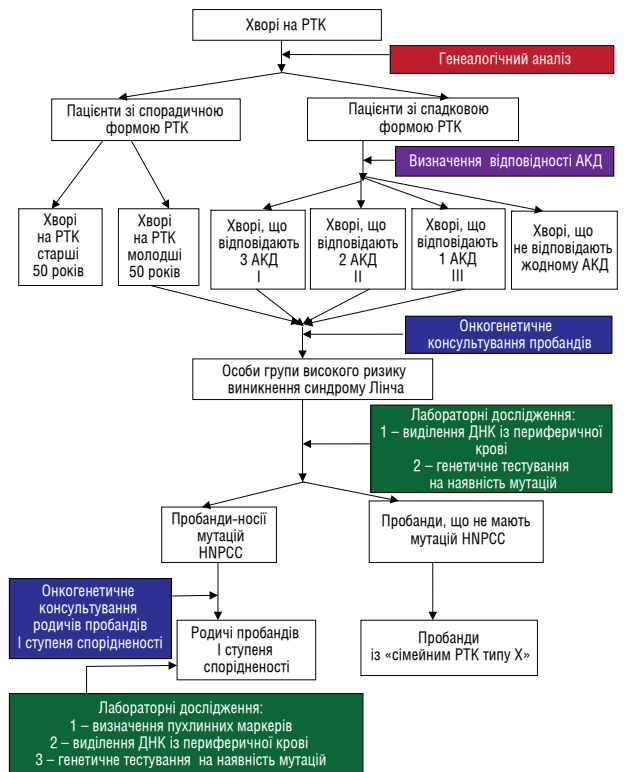


Рис. 5. Схематичне зображення послідовності етапів відбору пацієнтів у групи ризику виникнення СЛ на основі аналізу родоводів та оцінки відповідності АКД та деяких принципів Bethesda

Молекулярно-генетична діагностика СЛ є складною проблемою. Це зумовлено цілою низкою чинників: великою кількістю генів, асоційованих із розвитком синдрому, необхідністю аналізу всієї послідовності цих генів, високою вартістю обстеження [8, 19, 20]. Основою для рекомендації пацієнтам поглибленої генетичної діагностики повинно бути поєднання ретельного генеалогічного аналізу з оцінкою відповідності АКД і принципам діагностики Bethesda.

## ВИСНОВКИ

1. На основі генеалогічного аналізу серед 170 пацієнтів з РТК спадкову форму новоутворень було виявлено в 30,1% випадків. Відповідність 1–3 АКД і деяким принципам діагностики Bethesda, тобто високий ризик синдрому Лінча, встановлено у 40 (23,5%) осіб, у 4 з яких (2,4%) було підтверджено 3 основні критерії.

2. У групі пробандів із підозрою на СЛ встановлено достовірно менший вік маніфестації раку (< 50 років), а також тенденцію до підвищення частоти виникнення ПМЗН порівняно зі спорадичною формою захворювання.

3. У групі пробандів із підозрою на СЛ (відповідність одному, двом, трьом і більше положенням АКД) співвідношення сімей із СЛ I і СЛ II дорівнювало 1.

4. У зв'язку з автосомно-домінантним типом успадкування та високим ступенем пенетрантності захворювання пацієнтам із ретельно відібраної групи ризику (відповідність АКД і принципам Bethesda) слід реко-

мендувати регулярно спостереження у лікаря-онколога, визначення ПМ та виділення ДНК для поглибленої молекулярно-генетичної діагностики.

## ЛІТЕРАТУРА

1. **Chapell A.** Genetic predisposition to colorectal cancer. *Cancer* 2004; **4**: 769–80.
2. **Lynch HT, Smyrk T, Lynch J, et al.** An update of HNPCC (Lynch syndrome). *Cancer Genet Cytogenet* 1997; **93** (1): 84–99.
3. **Nagy R, Sweet K, Eng C.** Highly penetrant hereditary cancer syndrome. *Oncogene* 2004; **23** (38): 6445–70.
4. **Gryfe R.** Clinical implications of our advancing knowledge of colorectal cancer genetics: inherited syndromes, prognosis, prevention, screening and therapeutics. *Surg Clin North Am* 2006; **86** (4): 787–817.
5. **Hampel H, Stephens JA, Pukkala E. et al.** Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005; **129** (2): 415–21.
6. **De Vita.** Principle and Practice of Oncology. 6-th ed. Lippincott, Williams and Wilkins; 2001.
7. **Parc Y, Boisson C, Thomas G, Olschwang S.** Cancer risk in 348 French *MSH2* or *MLH1* gene carriers. *J Med Genet* 2003; **40**: 208–13.
8. **Корнилов АВ, Правосудов ИВ, Гуляев АВ и др.** Молекулярно-генетические аспекты наследственного непוליозного рака толстой кишки (Материалы III съезда колопроктологов Украины, II съезда колопроктологов стран СНГ) 2011; Одесса: 135–6.
9. **Захаров СЗ, Шахматов ДГ, Любченко ЛН и др.** Мутации и однонуклеотидный полиморфизм в генах *MLH1* и *MSH2* при наследственном непוליозном раке толстой кишки. *Мед генет* 2005; **4** (4): 189.
10. **Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, et al.** Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 118–27.
11. **Lindor M.** Familial colorectal cancer type X: the other half of hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome. *Surg Oncol Clin N Amer* 2009; **18** (4): 637–45.
12. **Bellizzi AM, Frankel WL.** Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol* 2009; **16** (6): 405–17.
13. **Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al.** History and molecular genetics of Lynch syndrome in family G. A century later. *Am Med Assoc* 2005; **294** (17): 2195–202.
14. **Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT.** The International collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; **34** (5): 424–5.
15. **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. *Gastroenterol* 1999; **116** (6): 1453–6.
16. **Umar A, Beland CR, Terdimon JP, et al.** Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch

syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96** (4): 261–8.

17. **Щепотін ІБ, Зотов ОС, Енгел ОТ.** Первинно-множинні злоякісні пухлини органів жіночої репродуктивної системи. *Здоров'я України* 2010; **1** (8): 20–1.

18. **Гриневиц ЮА, Югринова ЛГ.** Пухлинні маркери, їх значимість у діагностиці та визначенні ефективності лікування онкологічних хворих. *Лаб діагност* 2008; **1** (43): 3–13.

19. **Burt R, Neclason DW.** Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterol* 2005; **128**: 1696–716.

20. **Kaz AM, Brentnall TA.** Genetic testing for colon cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; **12** (3): 125–34.

## CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF THE DIAGNOSIS OF LYNCH SYNDROME

*M. Lozynska, Y. Lozynskyy*

**Summary.** *The genealogical and medical cards analysis of 170 patients with colorectal cancer (CRC) was carried out. The hereditary form of the disease had 52 (30.1%) proband with cancer, from them forty persons with suspicion of Lynch syndrome satisfied from 1 to 3 the Amsterdam criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) and some additional Bethesda Guidelines. These probands had increased incidence of primary multiple malignancies compared with sporadic form and significantly lower age of CRC manifestation (< 50 years). Combinations of 3 or more Amsterdam criteria for HNPCC were observed in 4 (2.4%) families. The biggest quantity of the patients with malignancies from one family was 12 persons in 3 generations, and 8 of these patients had CRC. Other cancers of gastrointestinal tract are also common in probands with Lynch syndrome along with CRC. These data should form the basis for the direction of the patients to the genetic diagnostics, and for the selection of group of high risk of this disease, and for the formation of the Lynch syndrome family clinical and genetic database.*

**Key Words:** colorectal cancer, Lynch syndrome, multiple malignancies, genealogic analysis, pedigree.

### Адреса для листування:

Лозинська М.Р.

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» 79000, Львів, вул. М. Лисенка, 31 а

E-mail: maria\_lozynska@ukr.net