

---

---

# МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

---

© Лозинська М. Р., <sup>1</sup>Лозинський Ю. С., <sup>1</sup>Піняжко Р. О., Прокопчук Н. М., <sup>2</sup>Федота О. М.

УДК [575.224.2: 616.34-056.7- 006]-037

Лозинська М. Р., <sup>1</sup>Лозинський Ю. С., <sup>1</sup>Піняжко Р. О.,  
Прокопчук Н. М., <sup>2</sup>Федота О. М.

## СТАТЕВО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МАНІФЕСТАЦІЇ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, АСОЦІЙОВАНОГО З СИНДРОМОМ ЛІНЧА, В БАТЬКІВ ТА НАЩАДКІВ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів)

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького (м. Львів)

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна (м. Харків)

maria\_lozynska@ukr.net

Робота виконана згідно з планом НДР «Генетичні підходи до ранньої діагностики та прогнозування виникнення новоутворень при спадкових захворюваннях товстої кишки» (№ державної реєстрації 0106U003552).

**Вступ.** Синдром Лінча – спадковий неполіпозний колоректальний рак (hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC) успадковується автосомно-домінантно з пенетрантністю 80% – 90% [4,6,16] і виникає без попередньо діагностованого сімейного аденоматозного поліпозу, неспецифічного виразкового коліту чи хвороби Крона [6]. Цей синдром є одним із найбільш розповсюджених серед онкологічних моногенних захворювань кишечника. В основі розвитку синдрому Лінча є вроджені мутації генів, що відносяться до системи репарації неспарених основ (MMR) ДНК, причому найчастіше, майже у 80% випадків, виявляють мутації генів *hMSH2*, *hMLH1* [8]. Пацієнтів, що мають спадкову форму раку та відповідають Амстердамським критеріям діагностики (АКД), однак не є носіями мутацій генів *HNPCC*, умовно відносять до групи «сімейного колоректального раку Х-типу» [3,7]. Існує декілька положень, що допомагають діагностувати синдром Лінча. У 1991 році було запропоновано АКД I, які включають три основні вимоги: у межах сім'ї трое чи більше родичів пробанда повинні хворіти на колоректальний рак (КРР), один з яких повинен бути родичом I ступеня родинної спорідненості відносно двох інших; КРР повинен виявлятися не менше, ніж в двох поколіннях однієї сім'ї; не менше, ніж один випадок КРР має діагностуватися раніше, ніж у 50 років [13]. У 1998 році після відкриття специфічних мутацій, що відповідають за синдром Лінча та позакишкові онкологічні захворювання, критерії

були доповнені і названі АКД II. Вони містили додаткові положення, що стосувались можливості виникнення у родичів пробандів раку іншої локалізації. У зв'язку з цим, можна сказати, що назва синдрому є неточною, так як включає ще й інші, крім КРР, види злоякісних новоутворень. У 1999 році Міжнародний Інститут раку опублікував більш точні, порівняно з АКД, рекомендації Bethesda для виявлення індивідів, що пройшли генетичне тестування [14].

За даними літератури при деяких полігенних (міотонічній дистрофії, ішемічному інсульті) та моногенних онкологічних захворюваннях, зокрема, сімейному аденоматозному поліпозі, синдромі Лінча [5,10,15], а також при сімейних формах раку [1,9], відмічено зниження віку початку захворювання, більш ранній прояв і зростання важкості симптомів у наступних поколіннях родоводу – явище антиципації (чи випередження). Вважають, що в його основі є «динамічні» мутації з експансією (різким збільшенням кількості копій) нестабільних тринуклеотидних повторів в індивідів у наступних поколіннях родоводу. Вперше молекулярно-генетичне підтвердження антиципації було отримано на прикладі неврологічної патології [10].

**Мета роботи:** дослідити особливості віку маніфестації КРР, асоційованого з синдромом Лінча I і II, у батьків та їх нащадків різної статі.

**Об'єкт і методи дослідження.** У роботі використувалися дані аналізу генеалогічної інформації і медичної документації 182 сімей пробандів із КРР, з яких було 94 чоловіків і 88 жінок. Хворі перебували на лікуванні в проктологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні. Діагноз КРР було встановлено на основі загально-клінічного, ендоскопічного, променевого та лабораторного методів

діагностики. Відбір пробандів у групу ризику виникнення синдрому Лінча I і II проводили з урахуванням АҚД I і II. У 45 пробандів (22 чоловіків і 23 жінок) було підтверджено відповідність від одного до трьох із цих критеріїв. Відповідність трьом АҚД, а отже підтвердження синдрому Лінча, було встановлено у 9 пробандів (4 чоловіків і 5 жінок), які мали 33 родичів із цим синдромом. Показник антиципації (А) обчислювали за формулою:

$$A = (P - \Pi) / (P + \Pi),$$

де  $P$  – вік маніфестації захворювання у одного з батьків,  $\Pi$  – вік маніфестації захворювання у нащадка.

Пацієнти були мешканцями шести областей України: Львівської, Івано-Франківської, Тернопільської, Волинської, Вінницької, Закарпатської. Отримані результати опрацьовували за допомогою методів варіаційної статистики. Критичний рівень істотності для статистичних критеріїв приймався рівним  $p \leq 0,05$  [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вік маніфестації КРР, асоційованого із синдромом Лінча у 20 чоловіків та у 22 жінок (9 пробандів і 33 родичів), становив від 32 до 68 років. Середній вік маніфестації КРР при синдромі Лінча у чоловіків був  $40,35 \pm 6,84$  років, а у жінок –  $50,27 \pm 9,41$  років ( $p > 0,05$ ). При аналізі родоводів пробандів із синдромом Лінча I і II у наступних поколіннях сімей спостерігали більш ранню маніфестацію захворювання – явище антиципації. Результати дослідження наведено в **табл. 1**.

У нащадків вік встановлення діагнозу, що практично співпадав із віком маніфестації захворювання, відбувався раніше, ніж у батьків зі статистично істотною різницею ( $p < 0,001$ ) (**табл. 1**). Кількість пар *мати-дочка* була вдвічі більша, ніж *мати-син*, а кількість пар *тато-син* – більша, ніж *тато-дочка*.

Існують суперечливі результати стосовно явища антиципації при синдромі Лінча. Зокрема, за даними одних авторів (Tsai et al., 1997), зібраними у групах хворих із цим синдромом, явище не підтвердилося [12], а за новішими результатами, отриманими Westphalen et al. (2005) у групах хворих за практично аналогічний період, антиципація є статистично доведеним явищем [15]. Таким чином, при застосуванні подібних підходів були отримані різні результати.

Середню різницю віку маніфестації та показник ступеню антиципації для синдрому Лінча в батьків та нащадків обстеженої групи пацієнтів наведено в **табл. 2**.

Середня різниця між віком маніфестації синдрому Лінча в батьків та нащадків становила  $12,8 \pm 2,11$  років (**табл. 2**).

Найбільшу середню різницю віку маніфестації синдрому – майже 15 років, відмічено у парах *мати-син* і *тато-син* та, відповідно, *батьки-сини*.

За даними Каролінського університету при обстеженні 83 сімей з синдромом Лінча, що налічували 298 осіб, з використанням кластерного статистичного аналізу було встановлено явище антиципації і показано, що у дітей пухлини виникають у середньому на 8 років раніше, ніж у батьків [11]. Ці результати, виконані на великій вибірці, узгоджуються з отриманими нами даними у пацієнтів, мешканців західних областей України. Автори підрахували антиципацію також у носіїв різних мутацій, характерних для синдрому Лінча, і показали, що у носіїв мутації гена *MLH1* нащадки хворіють на 7,5 років раніше,

Таблиця 1.

**Середній вік маніфестації колоректального раку, асоційованого з синдромом Лінча, в батьків та нащадків**

Родинні пари	n	Середній вік маніфестації, $x \pm s_x$		p
		батьки	нащадки	
Батьки-нащадок	16	$55,5 \pm 2,28$	$42,8 \pm 1,76$	$< 0,001$
Батьки-дочка	9	$57,8 \pm 2,99$	$46,6 \pm 2,35$	$< 0,01$
Батьки-син	7	$52,6 \pm 3,36$	$37,9 \pm 1,1$	$< 0,001$
Мати-дочка	8	$57,8 \pm 3,39$	$46,3 \pm 2,64$	$< 0,01$
Мати-син	4	$53,8 \pm 4,05$	$39 \pm 1,73$	$< 0,01$
Тато-дочка	1	58	49	-
Тато-син	3	$51,0 \pm 7,00$	$36,3 \pm 0,67$	$> 0,05$
Мати-нащадок	12	$56,4 \pm 2,46$	$43,8 \pm 1,97$	$< 0,001$
Тато-нащадок	4	$52,8 \pm 5,25$	$39,5 \pm 3,20$	$> 0,05$

Примітки: n – кількість пар родичів,  $x \pm s_x$  – середнє значення віку маніфестації і його статистична похибка, p – рівень значущості.

Таблиця 2.

**Середня різниця віку маніфестації та показник ступеню антиципації для синдрому Лінча в батьків та нащадків**

Родинні пари	n	Синдром Лінча	Показник ступеня антиципації (%)
		$d \pm sd$	$\bar{A} \pm sa$
		батьки	нащадки
Батьки-нащадок	16	$12,8 \pm 2,11$	$12,8 \pm 2,14$
Батьки-дочка	9	$11,2 \pm 2,36$	$10,7 \pm 2,30$
Батьки-син	7	$14,7 \pm 3,82$	$15,5 \pm 3,85$
Мати-дочка	8	$11,5 \pm 2,66$	$11,0 \pm 2,58$
Мати-син	4	$14,8 \pm 5,59$	$15,5 \pm 5,62$
Тато-дочка	1	9	-
Тато-син	3	$14,7 \pm 9,9$	$15,6 \pm 6,44$
Мати-нащадок	12	$12,6 \pm 2,45$	$12,5 \pm 2,48$
Тато-нащадок	4	$13,3 \pm 4,70$	$13,7 \pm 2,46$

Примітки: n – кількість пар,  $d \pm sd$  – середня різниця віку маніфестації захворювання і його статистична похибка.  $\bar{A} \pm sa$  – середній вік антиципації і його статистична похибка.

ніж батьки, у носіїв мутації гена *MSH2* – на 12 років, а гена *MSH6* – на 5,5 років раніше.

Середнє значення показника відносної антиципації (А) становило 13%. У різних родинних парах цей показник варіював від 10,7% у парі *батьки-дочка* до 15,6% – у парі *тато-син*. Можливою причиною явища є динамічні мутації, які відбуваються в гаметогенезі. Проведений розрахунок коефіцієнтів кореляції між родичами за віком маніфестації синдрому Лінча показав, що найбільш сильний кореляційний зв'язок ( $r \pm sr$ ) спостерігали в парах *батьки-дочка* ( $0,63 \pm 0,29, p < 0,01$ ) і в одностатевих парах: *тато-син* – 1 і *мати-дочка* ( $0,64 \pm 0,32, p < 0,001$ ). Кореляційний зв'язок ( $r \pm sr$ ) середньої тісноти відмічено в парах *батьки-нащадки* ( $0,48 \pm 0,23$ ) і *мати-нащадок* ( $0,46 \pm 0,28$ ). Негативну кореляцію встановлено у парі *мати-син* і *батьки-син*.

#### Висновки

1. У хворих на колоректальний рак, асоційований з синдромом Лінча, у наступних поколіннях сімей спостерігали явище антиципації. Середня різни-

ця між віком маніфестації синдрому Лінча в батьків та нащадків становила  $12,8 \pm 2,11$  років.

2. Найбільшу середню різницю віку маніфестації колоректального раку – майже 15 років, відмічено у парах *мати-син* і *тато-син* та, відповідно, *батьки-сини*.

3. За віком маніфестації захворювання між родичами пробандів найбільш сильний кореляційний зв'язок виявлено у парах *батьки-дочка* і в одностатевих парах: *тато-син* і *мати-дочка*. Між віком маніфестації колоректального раку, асоційованого з синдромом Лінча, в батьків та нащадків виявлена позитивна кореляція ( $r = 0,48$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Облік антиципації є важливим у прогностичному значенні, так як дозволяє оцінювати вік можливої маніфестації захворювання в нащадків із урахуванням статі хворого, і, отже, проводити цілеспрямовану профілактику. При консультуванні хворих на синдром Лінча необхідно акцентувати їх увагу на високому ступеню пенетрантності захворювання та 50%-ний ризик захворіти на рак родичів I ступеня спорідненості.

#### Література

1. Атраментова Л. А. Корреляция между родственниками по возрасту манифестации рака легкого и рака толстого кишечника / Л. А. Атраментова, Л. В. Беляева // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 12. – С. 1702-1709.
2. Атраментова Л. А. Статистические методы в биологии: учебн. [для студ. высш. учеб. зав.] / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. – Горловка: Ліхтар, 2008. – 248 с.
3. Carethers J. M. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer / J.M. Carethers, E. M. Stoffel // World J. Gastroenterol. – 2015, Vol. 21 (31). – P. 9253-9261.
4. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset / H. Hampel, J. A. Stephens, E. Pukkala [et al.] // Gastroenterol. – 2005. – Vol. 129 (2). – P. 415-421.
5. Iwama T. Anticipation phenomenon in familial adenomatous polyposis: an analysis of its origin / T. Iwama, J. Utsunomiya // World J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 6 (3). – P. 335-338.
6. An update of HNPCC (Lynch syndrome) / H. T. Lynch, T. Smyrk, J. Lynch [et al.] // Cancer Genet Cytogenet. – 1997. – Vol. 93 (1). – P. 84-99.
7. Lindor M. Familial colorectal cancer type X: the other half of hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome / M. Lindor // Surg. Oncol. Clin. N. Amer. – 2009. – 18 (4). – P. 637-645.
8. van Lier M. G. F. A review of molecular diagnostic of Lynch syndrome: a central role of pathology laboratory / M. G. F. van Lier, A. Vagner, M. E. van Leerdam // J. Cell Mol. Med. – 2010. – Vol. 14 (1-2). – P. 181-197.
9. McFaul C. D. Anticipation in familial pancreatic cancer / C. D. McFaul, W. Greenhalf, J. Earl [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 252-258.
10. McInnis Melvin G. Anticipation: an old idea in new genes / G. McInnis Melvin // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 59 (5). – P. 973-979.
11. Pogosean A. A study of anticipation in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Degree project in biology / A. Pogosean // Bachelor of science. – 2009. – Uppsala universitet, och Karolinska Institute. – 23 p.
12. Tsai Y. Y. Evidence Against Genetic Anticipation in Familial Colorectal Cancer / Y. Y. Tsai, G. M. Petersen, S. V. Booker [et al.] // Genet Epidemiol. – 1997. – Vol. 14. – P. 435-446.
13. The International Collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC) / H. F. Vasen, J. P. Mecklin, P.M. Khan., H. T. Lynch // Dis. Colon Rectum. – 1991. – Vol. 34 (5). – P. 424-425.
14. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC / H. F. Vasen, P. Watson, J. P. Mecklin, H. T. Lynch // Gastroenterol. -1999. – Vol. 116 (6). – P. 1453-1456.
15. Westphalen A. Evidence for genetic anticipation in hereditary non-polyposis colorectal cancer / A. A. Westphalen, A. M. Russell, M. Buser [et al.] // Hum. Genet. – 2005. – Vol. 116. – P. 461-465.
16. Yacoub G. Oncologic management of hereditary colorectal cancer / G. Yacoub, S. Nagalla, M. Aklilu // Clin. Colon Rectal. Surg. – 2012. – Vol. 25 (2). – P. 118-122.

УДК [575.224.2: 616.34-056.7- 006]-037

#### СТАТЕВО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МАНІФЕСТАЦІЇ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, АСОЦІЙОВАНОГО З СИНДРОМОМ ЛІНЧА, В БАТЬКІВ ТА НАЩАДКІВ

Лозинська М. Р., Лозинський Ю. С., Пняжко Р. О., Прокопчук Н. М., Федота О. М.

**Резюме.** Серед 182 хворих на колоректальний рак (КРР) у 9 (5,0%) осіб було підтверджено синдром Лінча на основі урахування Амстердамських критеріїв діагностики. У пацієнтів із синдромом Лінча у наступних поколіннях сімей спостерігали зниження віку початку захворювання – явище антиципації. Середня різниця між віком маніфестації КРР, асоційованого з даним синдромом, в батьків та нащадків становила  $12,8 \pm$

2,11 років. Між віком маніфестації раку в батьків та нащадків визначена позитивна кореляція ( $r = 0,48$ ). Облік антиципації має важливе прогностичне значення і дозволяє проводити цілеспрямовану профілактику.

**Ключові слова:** антиципація, Амстердамські критерії діагностики, вік маніфестації, колоректальний рак, стать, синдром Лінча.

УДК [575.224.2: 616.34-056.7- 006]-037

### ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА, АССОЦИИРОВАННОГО С СИНДРОМОМ ЛИНЧА, У РОДИТЕЛЕЙ И ПОТОМКОВ

Лозинская М. Р., Лозинский Ю. С., Пиняшко Р. О., Прокопчук Н. Н., Федота Е. М.

**Резюме.** Среди 182 больных с колоректальным раком 9 (5,0%) пациентов имели синдром Линча, подтвержденный на основании соответствия Амстердамским критериям диагностики. У последующих поколений семей этих пациентов отмечали снижение возраста начала заболевания – явление антиципации. Средняя разница между возрастом манифестации синдрома Линча у родителей и потомков составляла  $12,8 \pm 2,11$  лет. Между возрастом манифестации рака у родителей и потомков установлена положительная корреляция ( $r = 0,48$ ). Учет антиципации является важным в прогностическом значении и позволяет проводить целенаправленную профилактику.

**Ключевые слова:** антиципация, Амстердамские критерии диагностики, возраст манифестации, колоректальный рак, пол, синдром Линча.

UDC [575.224.2: 616.34-056.7- 006]-037

### GENDER AND AGE MANIFESTATION FEATURES OF COLORECTAL CANCER, ASSOCIATED TO LYNCH SYNDROME, IN PARENTS AND OFFSPRINGS

Lozynska M., Lozynskyy Y., Pinyazhko R., Prokopchuk N., Fedota O.

**Abstract.** According to the literature data in some monogenic and polygenic diseases, including cancer, observed the earlier age manifestation and increasing severity of symptoms of disorders in successive generations of pedigrees, called anticipation. In the basis of this phenomenon is a dynamic mutation in DNA with the trinucleotide repeat expansion. Trinucleotide repeats consist of a pattern of three nucleotides which is repeated a number of times. During meiosis, unstable repeats can undergo triplet expansion; in this case, the germ cells produced have a greater number of repeats than are found in the somatic tissues. The mechanism behind the expansion of the triplet repeats is not well understood. There are controversial results regarding effects of anticipation in Lynch syndrome, one of the most common among monogenic cancer diseases of intestine, which is inherited with an autosomal dominant mode with penetrance of 80-90%.

*The aim* of this research is to study the peculiarity of the age manifestation of colorectal cancer, associated with Lynch syndrome I and II, in parents and offsprings with different gender, residents of western regions of Ukraine.

*Results.* The analyses of medical records and genealogical information in 182 patients with colorectal cancer was carried out. Lynch syndrome was confirmed in 9 (5.0%) patients whose family meets the Amsterdam criteria. Age manifestation of CRC, associated to Lynch syndrome, in 42 patients (9 probands and 33 relatives) ranged from 32 to 68 years. The average age of CRC manifestation in patients with Lynch syndrome was  $40.35 \pm 6.84$  years for males, and  $50.27 \pm 9.41$  years for females ( $p > 0.05$ ). Pedigree analysis of probands families showed the earlier age manifestation of the disease in successive generations of pedigrees, called anticipation. According to some authors, the anticipation in Lynch syndrome was not confirmed (Tsai et al., 1997), but other results statistically proven phenomenon in the group of patients for almost the same period (Westphalen et al., 2005).

The average difference between age of CRC manifestation in parents and descendants was  $11.2 \pm 2.36$  years. The largest average difference at age manifestation of disease, nearly 15 years, was observed in the pairs mother-son, father-son, and parents-sons, respectively. These data varied in different pairs: from 10.7% in the pairs parents-daughter to 15.6% in the pairs father-son. The average meaning of relative anticipation sign is 13.0%. Number of mother-offspring pairs was in three times higher than the number of parent-offspring pairs. The possible cause of phenomenon is considered the dynamic mutation during gametogenesis. The calculation of a correlation coefficient between relatives by the age manifestation of CRC, associated to Lynch syndrome, showed the strongest correlation ( $r \pm sr$ ) in the pairs parent-daughter ( $0.63 \pm 0.29$ ,  $p < 0.01$ ) and in the same-sex pairs: father-son – 1, and mother-daughter ( $0.64 \pm 0.32$ ,  $p < 0.001$ ). The correlation connection ( $r \pm sr$ ) of the average closeness was observed in the pairs parents-descendants. The negative correlation was found in a pair of mother-son and father-son. The positive correlation ( $r = 0,48$ ) between the age manifestation of cancer was found in the parents and offsprings.

The registration of anticipation is important in prognostic meaning, because it helps to estimate the age of probable manifestation of the disease taking into account the gender of patients, and, therefore, it will be possible to carry out the purposive prevention. During the genetic counseling of patients with Lynch syndrome is necessary to accent attention on high penetration of the disease and 50% risk of the disease occurrence in the first degree relatives of the probands.

**Keywords:** anticipation, Amsterdam diagnostic criteria, colorectal cancer, age manifestation, gender, Lynch syndrome.

Рецензент – проф. Лук'яненко Н. С.

Стаття надійшла 20.01.2016 року