

Н.І. Кіцера
О.З. Гнатейко
Р.С. Поліщук
З.В. Осадчук

ПОШИРЕНІСТЬ РАКУ ШЛУНКА В СІМ'ЯХ ІЗ ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ В ПОТОМСТВІ

ДУ «Інститут спадкової
патології» НАМН України

Обласна дитяча спеціалізована
клінічна лікарня, Львів, Україна

Ключові слова: гостра лейкемія
у дітей, рак шлунка у родоводі,
клініко-генеалогічний аналіз.

Резюме. Досліджено частку захворювань на рак шлунка (РШ) у 192 родинах, що мали дітей із гострою лейкемією. Встановлено, що в цій групі частота РШ (28 родин; 14,6%; від 1 до 4 випадків РШ на родину) достовірно перевищувала таку в контрольній групі — 192 родини, що мають практично здорових дітей відповідного віку і статі (19 родин; 9,9%; $p < 0,05$; 1–2 випадки на родину). Всі випадки РШ визначено серед родичів II–III ступеня спорідненості з пробандом, у чоловіків у 1,5 раза частіше, ніж у жінок.

ВСТУП

Актуальність проблеми раку шлунка (РШ) [5, 7] не знижується протягом багатьох років. Хоча базовий етіопатогенез злоякісних пухлин шлунка залишається до кінця не з'ясованим, однак уже відомо, що їх виникнення пов'язане з динамічними змінами клітинного генома, як з гермінальними, так і з соматичними мутаціями; у процесі розвитку РШ трансформовані клітини зазнають низки генетичних перетворень [1].

Хоча РШ поширений у всьому світі в основному в спорадичній формі, сімейні форми можуть становити до 10% випадків. Зазначено, що Poland's syndrome може поєднуватися із РШ [12]. С. Oliviera та співавтори [10] пропонують проводити медико-генетичне консультування родинам із сімейною схильністю до РШ для профілактики і попередження цієї онкопатології. Показаний зв'язок спадкового РШ з сегрегацією мутацій гену E-кадгерину в родинах із сімейною схильністю до РШ. М. Varber та співавтори [3], обговорюючи етіологію, патогенез дифузного РШ, вказують, що гермінальні мутації гену E-кадгерину є причиною багатьох злоякісних пухлин, що в свою чергу передбачає необхідність генетичної діагностики; сімейна схильність та наявність вищезгаданих мутацій повинні використовуватися для скринінгу онкопатології шлунка. Поруч із генетичними факторами ризику, що обговорювались, існують дані про інфекційний чинник *Helicobacter Pylori*, наявність якого у 2,5 раза підвищувала ризик виникнення РШ [4].

Шведська база даних сімейного раку містить інформацію про 10,2 млн осіб, народжених у 1932 р. і пізніше, та їх нащадків [6]. У цій роботі проведений аналіз випадків, взятих із Шведського реєстру раку з 1958 по 1998 р., включаючи понад 1 млн випадків первинного раку. Коли один із батьків пробанда мав той самий тип пухлини, то сімейний ризик для всіх типів раку в потомстві становив 1,73. Водночас у цьому дослідженні не відзначено зв'язку генетичної компоненти у родичів першого ступеня спорідненості щодо РШ, печінки та підшлункової залози. Н. Lynch [8] зазначає, що найнижчий рівень РШ спо-

стерігається у США та Великобританії, а найвищий — у Японії, Кореї, Китаї та Чилі. Дослідження, проведені К. Goh [4] та співавторами, вказують, що китайці мають високу схильність до розвитку РШ.

В Україні РШ займає друге місце серед злоякісних пухлин у чоловіків (після раку легені) та у жінок (після раку молочної залози). За даними Бюлетня Національного канцер-реєстру України у 2007 р. кількість зареєстрованих випадків РШ становить 11 768, серед них — 6933 у чоловіків, 4835 — у жінок. Показник захворюваності становив 25,3 на 100 тис. населення (32,3 — у чоловіків і 19,3 — у жінок). Відповідний показник у Львівській області у 2007 р. був 24,1 на 100 тис. населення, у жінок цей показник становив 17,9, а у чоловіків — 31,0 [2].

У доступній літературі, за виключенням дослідження болгарських вчених I.S. Nenova та співавторів [9], не було повідомлень, де б вказувалося, як часто виявляють РШ у сім'ях із гострою лейкемією (ГЛ) у потомстві. Тому мета роботи така: вивчити як часто в родинах, де народилися діти із ГЛ, діагностували РШ серед родичів пробанда.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За допомогою клініко-генеалогічного аналізу вивчали родоводи 192 сімей, діти яких лікувалися у 1994–2007 рр. у гематологічному відділі Обласної дитячої спеціалізованої клінічної лікарні з приводу ГЛ. Для цього була розроблена спеціальна анкета, яка складалася із 40 запитань. Під час індивідуальної розмови згідно з біоетичними нормами усі матері хворих на ГЛ дітей добровільно дали згоду на проведення анкетного опитування. Кожну особу інформували, що дані анкетного опитування не будуть використовувати без подальшої на те її згоди або таким чином, щоб мати ризик нанесення моральної чи іншої шкоди. Дослідження проводили методом «випадок — контроль». Контрольну групу становили 192 сім'ї, які мають здорових дітей відповідного віку і статі. Сім'ї основної і контрольної груп проживають на території Львівської області. Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою «Microstat» (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік дітей із ГЛ становив від 11 міс до 16 років (медіана — $3,8 \pm 0,7$ року). У 192 сім'ях з ГЛ злоякісні пухлини у родичів виявлені у 108 (56,3%) (у 91 сім'ї із гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) та у 17 сім'ях із гострою мієлобластною лейкемією (ГМЛ)). Решта 84 (43,7%) сімей, куди входили 72 сім'ї із ГЛЛ та 12 сімей із ГМЛ, не були обтяжені щодо онкопатології в родині. РШ серед 192 сімей із ГЛ виявляли у 28 (14,6%): від 1 до 4 випадків у родині. Це були 25 родин із ГЛЛ та 3 із ГМЛ. Статеві-вікова характеристика пробандів із ГЛ, у яких у родоводі діагностовано РШ, подана у табл. 1. У хлопців із ГЛ РШ виявляли у родичів у 17 випадках (60,7%), у дівчат — у 11 (39,3%).

Таблиця 1
Статеві-вікова характеристика пробандів із ГЛ, у родоводі яких діагностовано РШ

Стать	Вік, років				Усього
	0–4	5–9	10–14	15 і старше	
Хлопці	8	6	3	0	17 (60,7%)
Дівчата	5	1	4	1	11 (39,3%)
Усього	13	7	7	1	28 (100%)

Як бачимо із табл. 1, найчастіше РШ було діагностовано у родичів пробандів із ГЛ у віковій категорії до 4 років — 13 (46,4%) випадків, а найменше — в осіб віком 15 років і старше — 1 (3,6%) випадок. Серед 28 пробандів із ГЛ, які були обтяжені щодо РШ в родині, ця патологія у родичів I ступеня спорідненості (рідні брати і сестри, батько, мати) не встановлена. У родичів II ступеня спорідненості (дід, баба, рідні тітки і дядьки, рідні напівсисби пробанда) РШ був наявний у 8 сім'ях (28,6%); у родичів III ступеня спорідненості — у 20 (71,4%) сім'ях.

РШ виявлено по 1 випадку в 22 (78,6%) родин, по 2 випадки — у 5 (17,9%); тільки в 1 (3,6%) родині РШ був діагностований у 3 родичів — діда пробанда по материнській лінії, який помер від цієї хвороби віком 56 років, та у його 2 рідних братів, що померли віком 60 та 70 років від цього ж захворювання (рисунок). Усього у 28 родин, де виявляли РШ, ця патологія була діагностована у 35 осіб.

Проведені дослідження РШ [1], що в основному враховують структуру і взаємодію генетичних факторів і факторів довкілля у детермінації цього захворювання, вказують на важливу роль спадкової схильності. РШ виявляють у популяції з високою частотою, тому факт сімейного накопичення може бути результатом як генетичних факторів, так і дії різноманітних факторів довкілля. У різних дослідженнях показано, що в середньому 20% хворих на РШ мають родичів I ступеня спорідненості з тією ж патологією [1, 3]. Це підтверджено і нашими дослідженнями, де у 3 рідних сибсів діагностований РШ (див. рисунок).

Використання мультифакторної моделі російськими вченими [1] виявило складну структуру факторів, що впливають на виникнення РШ, серед яких є такі, як загальні для членів родини систематичні фактори, випадкові фактори зовнішнього середовища, полігенні механізми, що впливають на міжіндивідуальне розходження в схильності до раку цієї локалізації.

Генетичний компонент для жінок становив 41%, для чоловіків — 22%, а в цілому — 32%. Тому при оцінці ризику в родині хворих на РШ необхідно враховувати схильність до цього захворювання осіб жіночої статі. Проте в нашому дослідженні серед 35 родичів пробандів із ГЛ, щодо яких були отримані відомості про РШ, останній виявляли в осіб жіночої статі у 14 (40%) випадках, чоловічої статі — у 21 (60%) випадку.

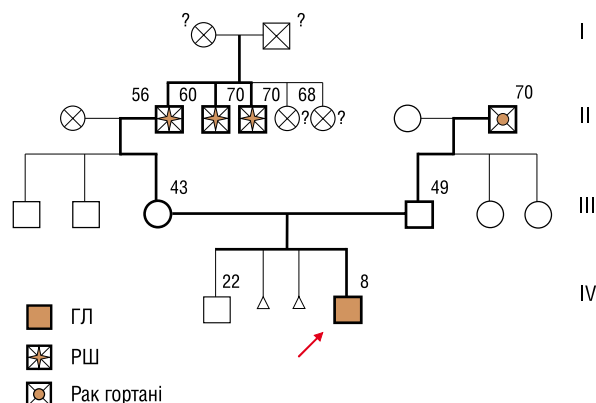


Рисунок. Родовід пробанда М. із ГЛ

Наймолодшим серед родичів, у якого діагностовано РШ у 38 років, був рідний брат батька пробанда із ГЛ; діагноз ГЛ хлопчику було встановлено у віці 11 міс. Найстаршим серед родичів, у якого було діагностовано РШ у 90 років, був прадід пробанда по материнській лінії; діагноз ГЛ пробанду чоловічої статі встановлено у віці 5 років. Наймолодшою серед родичок, у якої діагностовано РШ у 49 років, була прабаба пробанда по материнській лінії; діагноз ГЛ хлопцю встановлено у віці 9 років. Найстаршою серед родичок, у якої діагностовано РШ у 82 роки, була прабаба пробанда по материнській лінії; діагноз ГЛ пробанду жіночої статі встановлено у віці 12 років.

Вік дітей контрольної групи становив від 2 до 16 років (медіана $4,6 \pm 0,8$ року). Із 192 сімей контрольної групи злоякісні пухлини виявлені у 98 (51%). Решта 94 (49%) сімей не були обтяжені щодо онкопатології в родині, що достовірно не відрізнялося від основної групи ($p > 0,05$).

РШ серед 192 сімей контрольної групи виявляли у 19 (9,9%), що достовірно рідше, ніж в основній групі ($p < 0,05$), від 1 до 2 випадків. При порівнянні обох груп не виявлено достовірної різниці між ними щодо іншої онкопатології в родині ($p > 0,05$). РШ серед родичів пробанда виявлено в 11 хлопців (57,9%) та 8 дівчат (42,1%) контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2
Статеві-вікова характеристика пробандів контрольної групи, в родоводі яких діагностовано РШ

Стать	Вік, років				Усього
	0–4	5–9	10–14	15 і старше	
Хлопці	2	3	4	0	11 (57,9%)
Дівчата	4	4	1	1	8 (42,1%)
Усього	6	7	5	1	19 (100%)

Як бачимо з табл. 2, найчастіше РШ діагностовано у родичів пробандів контрольної групи у віковій категорії 5–9 років — 7 (36,8%) випадків, а найменше — в осіб віком 15 років і старше — 1 (5,3%) випадок.

Серед 19 пробандів контрольної групи, які були обтяжені щодо РШ в родині, ця патологія у родичів I ступеня спорідненості (рідні брати і сестри, батько, мати) не діагностована. У родичів II ступеня спорідненості (дід, баба, рідні тітки і дядьки, рідні напівсисби пробанда) РШ діагностований у 5 (26,3%) сім'ях; у родичів III ступеня спорідненості — у 14 (73,7%) сім'ях. РШ виявляли по 1 випадку в 15 (78,9%) родин, по 2 випадки — у 4 (21,1%) родин. Усього у 19 родин, у яких виявляли РШ, ця патологія діагностована у 23 осіб.

Серед 23 родичів пробандів контрольної групи, у яких діагностовано РШ, цю патологію було виявлено в осіб жіночої статі у 9 (39,1%) випадках, чоловічої статі — у 14 (60,9%). У нашому дослідженні РШ виявляли в контрольній і в основній групах в 1,5 раза частіше у чоловіків, ніж у жінок.

Наймолодшим серед родичів, у якого діагностовано РШ у 52 роки, був рідний брат баби пробанда по батьківській лінії. Найстаршим серед родичів, у якого діагностовано РШ у 82 роки, був прадід пробанда по материнській лінії. Наймолодшою серед родичок була баба пробанда по батьківській лінії, у якій діагностовано РШ у 42 роки; найстаршою, у якій діагностовано РШ у 80 років, була прабаба пробанда по материнській лінії.

Вік прояву РШ у родин з обтяженим щодо цієї патології анамнезом може стати підґрунтям для визначення початку обстеження, особливо при консультації осіб, що мають родичів, у яких діагностовано РШ у ранньому віці (до 45 років). Ймовірно, що у цих родин діти й сисби можуть захворіти раніше, отже, їх диспансерне спостереження необхідно починати на 3–5 років раніше, ніж наймолодшого члена родини, у якого встановлено РШ. Треба відзначити, що для родичів пробанда ризик захворіти на РШ зростає залежно не тільки від віку, в якому в членів родини виявлено РШ, із числа уражених, але й від особливостей клінічного перебігу захворювання [1].

Оскільки у сім'ях із ГЛ РШ серед родичів II–III ступеня спорідненості виявляли частіше, ніж у контрольній групі, можна припустити, що у таких родин може мати місце генетична схильність до злякисних новоутворень, але таке припущення потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Із 192 родин із ГЛ РШ виявляли у 28 (14,6%) сім'ях (від 1 до 4 випадків), у контрольній групі — лише у 19 сім'ях ($p < 0,05$) (від 1 до 2 випадків), незалежно від ступеня спорідненості щодо пробанда.

2. В обох групах серед родичів I ступеня спорідненості РШ не діагностований.

3. В обох групах серед родичів II–III ступеня спорідненості РШ виявляли в 1,5 раза частіше у чоловіків, ніж у жінок.

4. В обох групах серед родичів II–III ступеня спорідненості із РШ не виявлено достовірної різниці щодо віку початку хвороби ($p > 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Гарькавцева РФ, Казубская ТП, Белев НФ и др. Генетика рака желудочно-кишечного тракта //www.oncology.ru/events/2007/11/20/handout/01
2. Рак в Україні, 2006–2007. Бюл Нац канцер-реєстру України 2008; (9): 22.
3. Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer — etiology and pathogenesis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20 (4): 721–34.
4. Goh KL, Cheah PL, Md N, et al. Ethnicity and H. Pylori as risk factors for gastric cancer in Malaysia: a prospective case control study. Am J Gastroenterol 2007; 102 (1): 40–5.
5. Marchet A, Mocellin S, Belluco C, et al. Gene expression profile of primary gastric cancer: towards the prediction of lymph node status. Ann Surg Oncol 2007; 14 (3): 1058–64.
6. Hemminki K, Li X, Plna K, et al. The nation-wide Swedish family-cancer database—updated structure and familial rates. Acta Oncol 2001; 40 (6): 772–7.
7. Kyrilagkitsis I, Karamanolis DG. Genes and gastric cancer. Hepatogastroenterology 2004; 51 (55): 320–7.
8. Lynch HT, Grady W, Suriano G, et al. Gastric cancer: new genetic developments. J Surg Oncol 2005; 90 (3): 114–33.
9. Nenova IS, Karnolski IN, Mateva NG, et al. Familial study of chronic lymphocytic leukemia: aggregation of different malignant processes in families with individuals affected with chronic lymphocytic leukaemia. Folia Med (Plovdiv) 2006; 48 (1): 11–6.
10. Oliveira C, Seruca R, Caldas C. Genetic screening for hereditary diffuse gastric cancer. Expert Rev Mol Diagn 2003; 3 (2): 201–15.
11. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. Int J Surg Pathol 2006; 14 (1): 21–33.
12. Kurt Y, Demirbas S, Uluutku AH, et al. Poland's syndrome and gastric cancer: report of a case. Eur J Cancer Prev 2006; 15 (6): 480–2.

STOMACH CANCER IN FAMILIES WITH ACUTE LEUKEMIA IN PROGENY

N.I. Kitsera, O.Z. Gnateiko, R.S. Polishchuk, Z.V. Osadchuk

Summary. 192 families with children acute leukemia were studied. Stomach cancer was diagnosed in 28 families (14.6%; 1–4 cases of stomach cancer per family), in control group it was diagnosed only in 19 families (9.9%; $p < 0.05$); 1–2 cases per family). The occurrence of stomach cancer in the first group was significant higher than in the control group. All cases of stomach cancer were detected among relatives of II–III relation degree with proband; in men 1.5 time higher than in women.

Key Words: acute leukemia in children, stomach cancer in genealogy, clinical-genealogic analysis.

Адреса для листування:

Кіщера Н.І.

79000, Львів, МСП-169, вул. Лисенка, 31А

ДУ «Інститут спадкової патології» НАМН України

E-mail: natandi@complex.lviv.ua