

УДК: [616-006.6:612.31](510)

## ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАКА ПИЩЕВОДА В КИТАЕ Юй Цао, Л.А.Атраментова

*Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)  
shkoda@kharkov.ukrtel.net*

На данных демографической и медицинской статистики с использованием генеалогической информации больных раком пищевода из провинции Хебэй (Китай) показано, что семейное накопление превышает среднее популяционное значение в 10–30 раз. Заболеваемость раком пищевода родственников первой степени – 313 человек на 100 тыс. населения, наследуемость 70%. У родственников пациентов вероятность развития рака пищевода в 5,66 раза выше, чем у свойственников. Относительный риск для супругов составляет 1,99. Для этой группы родственников относительный риск составляет 4,51. На 100 больных женщин приходится 350 больных мужчин при соотношении полов в населении Китая 100 женщин: 104 мужчины.

Ключевые слова: *рак пищевода, наследуемость, относительный риск.*

### Введение

В Китае рак пищевода – одно из распространённых онкологических заболеваний (рис. 1), его частота в среднем составляет 10 на 100 тыс. населения (<http://www.cancernet.cicams.as.cn>). В провинции Хебэй (рис. 2) этот показатель на порядок выше – 133 больных на 100 тыс. населения (China cancer database, 2000; Ву, Сюе, 2004), а в уезде Цийсян заболеваемость раком пищевода самая высокая в мире: в среднем 244 больных, а в отдельных местах 1004 больных на 100 тыс. населения. Многие формы рака на ранних стадиях излечимы (Ву, Сюе, 2004), однако, часто больные попадают в поле зрения онколога, когда процесс малигнизации зашёл уже слишком далеко. Для профилактической медицины необходима информация, которая позволила бы семейному врачу среди родственников и свойственников больного выявлять лиц, имеющих повышенный риск развития рака и рекомендовать им специальную диагностику и при необходимости целенаправленную профилактику заболевания. Для решения этих задач необходимо знать этиологию заболевания. С позиции генетики всё разнообразие факторов, формирующих как нормальные, так и патологические признаки, распределяется на две категории – наследственность и среду.

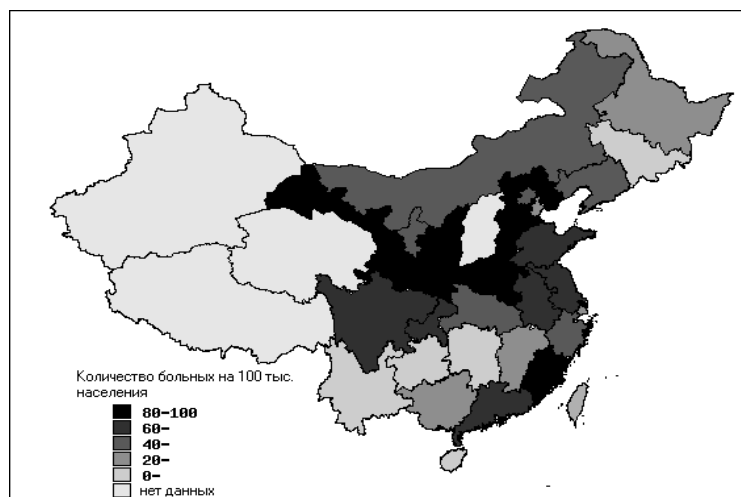


Рис. 1. Частота рака пищевода в различных районах Китая

Онкологические заболевания имеют наследственную предрасположенность, которая реализуется в специфических условиях. В настоящее время уже известны гены некоторых онкологических заболеваний (Ву, Сюе, 2004), поэтому методами молекулярной генетики можно выявлять людей, относящихся к группе повышенного генетического риска. Надёжные молекулярно-генетические маркёры рака пищевода пока ещё не обнаружены, поэтому при оценке риска пользуются генеалогическими данными. Выяснение экзогенных причин рака позволило бы определить круг лиц, которые не состоят в родстве с пробандом (супруги и свойственники), но в той

или иной степени разделяют с ним общую среду, формируют группу повышенного риска. Признаки, которые могут служить первичными ориентирами для скрининга, универсальны во всех популяциях. Это пол, возраст, наличие поражённых родственников или свойственников, общность семейной или производственной среды и др. Генофонд каждой популяции и условия, в которых она существует, уникальны, что говорит о необходимости исследования конкретных популяций и этнических групп. Целью данной работы было провести генетико-эпидемиологический анализ рака пищевода в китайской провинции Хебэй, которая отличается наиболее высокой частотой этого заболевания.

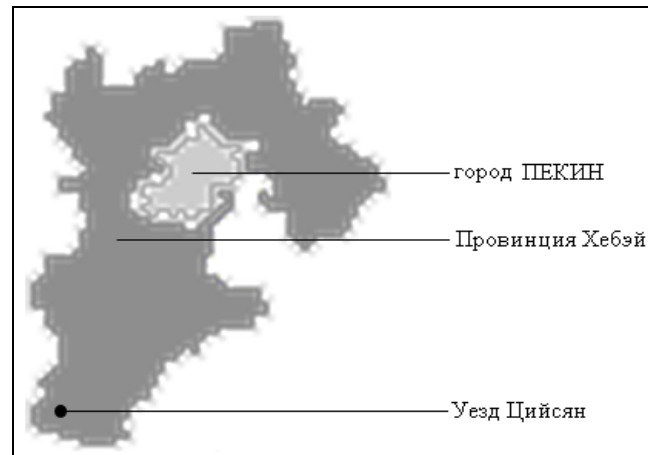


Рис. 2. Карта провинции Хебэй

#### Материалы и методы

Сбор материала проведен в Онкологическом институте 4-ой клиники Медицинского университета провинции Хебэй (Китай). Отбор пробандов проводился в случайном порядке по мере поступления больных. Изучены 603 родословные (467 мужчин и 136 женщин), больных раком пищевода, проживающих в провинции Хебэй. Кроме того, обследованы 57 мужчин и 23 женщины, больных раком пищевода, проживающих в уезде Цийсян. Все пробанды этнические китайцы. Генеалогическая информация охватывает четыре поколения. Данные о смертности получены из China cancer database (China cancer database, 2000). Вычислены показатели стандартизованной смертности (*SMR*) (Хуан, 2002; Дин, Ву, 1983), относительного риска (*RR*) и атрибутивного риска (*AR*) (Дин, Ву, 1983). Для расчётов использован показатель *AR* для свойственников, равный 72,79 на 100 тысяч (China cancer database, 2000).

Показатель «человеко-лет» (*person-years, PY*) вычислен по формуле:

$$PY = \sum_{i=1}^{N'} \Delta t_i$$

где  $N'$  – число пробандов,  $\Delta t_i$  – период наблюдения  $i$ -того пробанда.

Показатель *прогностической ценности* (*predictive value, PV*, или апостериорной вероятности) как вероятность заболевания при известном результате диагностики рассчитан перемножением показателя «человек-год» на показатель относительной смертности в Китае.

$$PV = PY \times P$$

где  $P$  – стандартизованная специфическая смертность.

*Относительная смертность* (*standardized mortality ratio, SMR*) рассчитана методом косвенной стандартизации по возрасту по формуле:

$$SMR = \frac{\sum m}{\sum PV}$$

где,  $m$  – число умерших в исследованной популяции,  $PV$  – прогностическая ценность.

*Относительный риск*. Относительный риск (*RR*) – соотношение между долей больных в группе, подвергшейся определённому воздействию ( $R1$ ), и таковым показателем в группе, не испытавшей данного воздействия ( $R0$ ):

$$RR = R1/R0$$

Атрибутивный (*связанный*) риск *AR* – доля случаев заболевания, связанных с воздействием

определённого фактора риска, если он играет роль причинного. Атрибутивный риск  $AR$  рассчитан по формуле:

$$AR = [P \times (RR-1)] / [P \times (RR - 1) - 1].$$

где,  $P$  – доля лиц, подвергшихся воздействию фактора в популяции, а  $RR$  – относительный риск.

Проверку нулевых гипотез проводили с использованием критериев  $\chi^2$  и  $t$  (Лакин, 1990).

### Результаты и обсуждение

В среднем в населении Китая на 100 женщин приходится 104 мужчины (Хуан, 2002), а среди больных раком пищевода на 100 женщин приходится 160 мужчин (Бу, Сюе, 2004). Смещение в сторону мужского пола в случайных выборках из провинции Хебэй (3,5:1,  $p < 0,001$ ) и уезда Цийсян (2,5:1,  $p > 0,05$ ) превышает средние данные для больных в Китае в целом (1,6:1) (Бу, Сюе, 2004). Различия в соотношении полов между этими выборками оказались статистически недостоверными (табл. 1). Приведённые данные свидетельствуют, что в Китае, как и в населении других стран, мужской пол является фактором повышенного риска по раку пищевода. Причины этого ещё неясны, однако существует предположение, что диета мужчин, в которой чаще, чем в диете женщин, присутствуют острая пища и спиртные напитки, раздражающие слизистую оболочку, является средовым фактором, который провоцирует рак пищевода. Возможно также, что пороговое значение генетической подверженности у мужчин ниже, чем у женщин. Неодинаковая генетическая подверженность представителей разных полов характерна для многих мультифакториальных заболеваний (Гинтер, 2003), к которым относят и рак пищевода.

Таблица 1.

### Соотношение полов среди больных раком пищевода

Местность происхождения пробанда	Пол	Кол-во	%	Соотношение полов	$\chi^2$ для 1,6:1	$p$
Провинция Хебэй	мужской	467	77,45	3,43 1	64,5	<0,001
	женский	136	22,55			
	Всего	603	100,0			
Уезд Цийсян	мужской	57	71,25	2,48 1	3,2	>0,05
	женский	23	28,75			
	Всего	80	100,0			

Высокая частота рака пищевода в изученном регионе может быть вызвана каким-то мощным средовым фактором климатогеографической, геохимической или биотической природы, либо культурными особенностями: диета, питьевые традиции, обряды и ритуалы, в которых используются канцерогенные вещества. Не исключено, что причина высокой частоты рака лежит в структуре генофонда местного населения (частота соответствующих аллелей, уровень инбридинга и др.).

При анализе родословных обнаружено семейное накопление случаев рака пищевода, превышающее среднее популяционное значение (0,24%) в 10–31 раз (табл. 2).

Причиной семейного накопления является общая наследственность и/или среда. Фенотипическое сходство родственников может быть вызвано обоими факторами, а сходство между супругами и между свойственниками обусловлено общностью среды. Супруги практически не имеют общих генов, но в добрачный период могут занимать сходную социальную нишу (об этом свидетельствует положительная брачная ассортативность по социально значимым признакам (Cavalli-Sforza, Bodmer, 1971), а после брака иметь общую семейную среду. Свойственники (родственники брачного партнёра) теоретически также не имеют общих генов с пробандом. Тем не менее, они могут иметь сходную внешнюю среду, обусловленную принадлежностью к одному социальному слою, профессиональной или конфессиональной группе. Изучение этих категорий людей позволяет вычлнить генетический и средовый компонент в заболевании. Рак пищевода – летальное заболевание. После установления диагноза больные живут, около 5 лет. Следовательно, данные о смертности от рака пищевода адекватно отражают заболеваемость.

Данные медицинской статистики по провинции Хебэй, в которых имеется информация о родственниках и свойственниках пробандов, использовали для вычисления показателя наследуемости рака пищевода. Наиболее высокая смертность от рака пищевода отмечена у родственников первой степени родства – 313 человек на 100 тыс. населения. Эта величина является усреднённой для родственников первой степени родства – родителей (355 на 100 тыс.) и сибсов (262 на 100 тыс., табл. 3). Теоретически, если генетический компонент включает только аддитивную

составляющую, эти величины должны быть равны. При наличии доминантной составляющей, показатель смертности сибсов должен быть выше, чем у родителей. Меньшую смертность у сибсов можно объяснить тем, что часть из них ещё не дожила до возраста манифестации заболевания на момент обследования (недоучёт больных). Принадлежностью к разным поколениям можно объяснить разницу в смертности родственников второй степени – прародителей и сибсов родителей.

Таблица 2.

## Генеалогическая характеристика больных раком пищевода

Пол пробандов	Родственники	Количество родственников	Из них больны раком пищевода	
			п	%
Мужчины (n=467)	Матери	460	21	4,6
	Отцы	453	20	4,4
	Родители	913	41	4,5
	Сёстры	415	10	2,4
	Братья	405	28	6,9
	Сибсы	820	38	4,6
Женщины (n=136)	Матери	136	10	7,4
	Отцы	120	9	7,5
	Родители	256	19	7,4
	Сёстры	79	2	2,5
	Братья	102	4	3,9
	Сибсы	181	6	3,3

Таблица 3.

## Смертность при раке пищевода в провинции Хебэй

Отношение к пробанду	Стандартизованная смертность (1/100 тыс.)	Атрибутивный риск AR (1/100 тыс.)
<i>Первая степень родства:</i>	313,51	240,72
Родители	355,43	282,64
Сибсы	262,53	189,76
<i>Вторая степень родства:</i>	131,07	58,28
Прародители	136,93	64,14
Сибсы родителей	124,29	51,50
<i>Третья степень родства</i>	126,82	54,03

Не имея возможности оценить доминантную составляющую генетического компонента, приравниваем её нулю и ограничиваемся оценкой наследуемости в узком смысле. Показатель смертности для родственников второй степени ниже, чем для родственников первой степени. С учётом возможного временного тренда корректно сравнивать родителей пробанда и их сибсов как представителей одного поколения. Первые имеют коэффициент родства с пробандом 0,5, вторые – 0,25. Сопоставив показатели смертности для этих групп родственников (355,43 и 124,29, табл. 3), приходим к выводу, что если бы она зависела только от наследственных факторов, то разница была бы двукратна: 248,58 и 124,29. Дядья и тётки, в отличие от родителей, не разделяют с пробандом семейную среду. Поэтому разницу в 106,85 единиц логично отнести за счёт общности семейной среды родителей и пробандов. На её долю приходится 30,05% сходства и она может рассматриваться как средовый компонент фенотипической дисперсии. На долю генетического компонента приходится 69,95% дисперсии, что и представляет собой наследуемость в узком смысле. Анализ работ, посвящённых наследуемости рака пищевода в Китае, показал широкий размах этого показателя – от 18 до 94% (Ге и др., 1985, Шен, Сю, 1995). Причиной такого разнообразия могут быть как методические особенности, так и объективно существующие различия. Дело в том, что наследуемость – популяционная характеристика, поэтому межгрупповые различия этого показателя могут отражать реально существующую разницу подверженности заболеванию в разных популяциях. Таким же образом распределяется показатель атрибутивного риска (табл. 4). Приведённые показатели могут быть использованы в практике семейной медицины. Для семейного врача важно определить, кто из родственников и свойственников больного входит в группу повышенного риска, и какова очерёдность при проведении профилактических мероприятий. В прогностических целях риск для сибсов необходимо приравнивать риску родителей и считать эту величину минимально

возможной (табл. 5).

Таблица 4.

## Сравнение показателей риска для родственников и свойственников

Отношение к пробанду	Общность	SMR	RR	Смертность (1/100 тыс.)	AR (1/100 тыс.)
Первая степень родства	Наследственность и среда	2,356	4,51	313,51	244,05
Супруги	Семейная среда	1,037	1,99	138,00	68,54
Свойственники	Нет общности	0,522	1,00	69,46	0

Примечание: RR – относительный риск, AR – атрибутивный риск.

Таблица 5.

## Показатели риска для родственников

Степень родства	Число больных родственников	Прогностическая ценность	SMR	RR
<i>Первая</i>	44	18,672	2,356	4,31
Родители	30	11,229	2,671	4,88
Сибсы	14	7,097	1,973	3,61
<i>Вторая</i>	28	28,403	0,985	1,80
Прародители	16	15,553	1,029	1,88
Сибсы родителей	12	12,850	0,934	1,70
<i>Третья</i>	17	17,830	0,953	1,74
Сумма	89	64,905	1,371	2,50

Примечание: SMR – стандартизованная смертность, RR – относительный риск.

О наличии сильного средового фактора говорят данные табл. 6. Смертность супругов, с которыми пробанд разделяет семейную среду, выше, чем других свойственников (высокий показатель смертности для супругов детей ненадёжен из-за малочисленности данных). Свойственники разделяют с пробандом общую социальную среду, а супруги, кроме того, и семейную среду.

Таблица 6.

## Показатели риска для свойственников

Тип свойства	Число больных свойственников	Прогностическая ценность	SMR
Супруги (жены, мужья)	4	3,857	1,037
Родители супругов	6	12,699	0,472
Супруги сибсов	5	9,772	0,614
Супруги детей	1	0,326	3,067
Супруги дядьёв и тёток	12	19,515	0,515
Другие	14	32,416	0,432
Сумма	43	78,579	0,547

Примечание: SMR – стандартизованная смертность.

До настоящего времени ещё не установлены специфические средовые факторы, которые вызывают рак пищевода. Как оказалось, сходство условий жизни также повышает риск заболевания раком. Свойство с поражённым пробандом также является фактором повышенного риска по заболеванию раком пищевода, поэтому рассчитаны соответствующие показатели для разных типов свойственников (табл. 6).

Стандартизованная смертность для родителей пациентов составляет 2,671, а для родителей супругов только 0,472. Это значит, что у родственников пациентов вероятность развития рака пищевода в 5,66 раза выше, чем у свойственников. Супруги пациентов (жены и мужья) не имеют с пациентами общих генов, но живут вместе и имеют общие условия жизни. Относительный риск для

них составляет 1,99. Эта величина у них выше, чем для свойственников, которые не живут вместе, следовательно, не имеют общей среды. У родителей и детей имеется общая наследственность и общая семейная среда. Для этой группы родственников относительный риск составляет 4,51. Генетические факторы увеличивают риск заболевания в 3 раза.

### Выводы

Генетический компонент подверженности раку пищевода указывает на перспективность поиска генетических маркёров предрасположенности к этому заболеванию. Наличие средового компонента даёт основание рассчитывать на эффективность профилактических мер.

### Список литературы

<http://www.cancernet.cicams.as.cn>

Ву Мин, Сюе Кайсен. Онкологическая генетика. – Пекин: Наука, 2004. – 870с. (на китайском языке)

Хуан Юйечин. Клиническая эпидемиология. – Пекин: Гигиена народа. – 2002. – 305с. (на китайском языке)

Дин Дянг, Ву Мин. Наследственная предрасположенность к раку пищевода в уезде Линсян провинции Хенан // Ж. Китай. медицины. – 1983. – Т.63 (3). – С. 213–215. (на китайском языке)

Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352с.

Шен Дин, Сю Яочу. Рак пищевода: наследуемость, сегрегационная частота, эпидемиология // Ж. Китай. Эпидемиологии. – 1995. – Т.16 (2). – С.105. (на китайском языке)

Ге Мин, Дон Щянджон, Ван Ян. Наследуемость рака пищевода // Болезни и их профилактика. – 1985. – Т.12 (1). – С.37. (на китайском языке)

Гинтер Е.К. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний // Медицинская генетика. – 2003. – Т.2, №4. – С. 146–155.

Cavalli-Sforza L.L., Bodmer F.W. The Genetics of Human Populations. San Francisco: Freeman. – 1971. – 961p.

## ГЕНЕТИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ РАКУ СТРАВОХОДУ В КИТАЇ

Юй Цао, Л.О.Атраментова

За даними демографічної і медичної статистики з використанням генеалогічної інформації хворих на рак стравоходу з провінції Хебей (Китай) показано, що сімейне накопичення перевищує середнє популяційне значення в 10–30 разів. Захворюваність на рак стравоходу родичів першого ступеню – 313 чоловік на 100 тис. населення, успадковуваність 70%. У родичів пацієнтів ймовірність розвитку рака стравоходу в 5,66 разів вище, ніж у свояків. Відносний ризик для подружжів складає 1,99. Для цієї групи родичів відносний ризик складає 4,51. На 100 хворих жінок припадає 350 хворих чоловіків при співвідношенні статей в населенні Китаю 100 жінок: 104 чоловіка.

Ключові слова: *рак стравоходу, успадковуваність, відносний ризик.*

## GENETIC AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF OESOPHAGUS CANCER IN CHINA

Yu Cao, L.A.Atramentova

According to genealogical information, in demographical and medical statistics those are oesophagus cancer in the province of Hebei (China). It was seen that familial accumulation increases the average of population meanings in 10–30 times. Incidence of the disease (oesophagus cancer) of consanguinity of first level birth is 313 to 100,000 of the population. Heritability is 70%. For the patients consanguinity the possibility of oesophagus cancer increases up to 5,66 times more than nonconsanguinity. Relative risk for spouses is 1,99. For this group of consanguine relative risk is 4,51. To compare among 450 of genders, 350 of them are ill men and 100 of them are ill women. In China the population is 100 women to 104 men.

Key words: *oesophagus cancer, heritability, relative risk.*

Матеріали наукової конференції біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, присвяченої 100-річчю з дня народження Г.І.Семененка  
Рекомендовано до друку Н.В.Багацькою