

УДК 616.329-006.6+615.099.036.8

ГЛОБАЛЬНЫЕ ТРЕНДЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
И СМЕРТНОСТИ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА  
(Обзор литературы)

*Е.Ш. Абзалбек, Д.А. Даулетбаев, Э.К. Макимбетов*

Рассмотрены современные представления о распространенности, этиологических и патогенетических механизмах, а также факторах риска при раке пищевода. В генезе рака пищевода большое значение имеют факторы питания и курение.

*Ключевые слова:* рак пищевода; эпидемиология; показатели заболеваемости и смертности.

---

GLOBAL TRENDS IN ESOPHAGEAL CANCER INCIDENCE AND MORTALITY  
(Review)

*E.Sh. Abzalbek, D.A. Dautletbaev, E.K. Makimbetov*

The article presents the modern ideas of prevalence, etiology and pathogenetic mechanisms and also risk factors in esophageal cancer. The main factors of etiology in esophagus cancer are diet and smoking.

*Keywords:* esophagus cancer; epidemiology; incidence and mortality rate.

**Введение.** Рак пищевода (РП) представляет собой летальную злокачественную опухоль с плохим прогнозом и значительными вариациями заболеваемости, смертности и гистопатологии в различных географических регионах. По всему миру в 2012 году было зарегистрировано 398 тыс. случаев с плоскоклеточным РП и 52 тыс. – с аденокарциномой пищевода (АП), что соответствует уровню заболеваемости 5,2 и 0,7 на 100 тыс., соответственно [1]. Рак пищевода является очень агрессивным и распространенным видом опухоли во всем мире, в том числе и в США. За последние два десятилетия несколько увеличилась заболеваемость, а смертность снизилась за счет повышения эффективности лечения. Хотя плоскоклеточная карцинома пищевода и аденокарцинома пищевода отличаются по своей гистологии и эпидемиологическому распределению, некоторые из их факторов риска (например, дефицит питания и табак) и лежащие в основе механизма канцерогенеза, одинаковы. Интенсивное исследование факторов риска в сочетании со способностью идентифицировать повреждения предшественников (например, плоскоклеточная дисплазия при плоскоклеточном РП и пищевод Барретта при аденокарциноме пищево-

да) открыло путь для исследований химиопрофилактики РП, некоторые из которых показали многообещающие результаты [2].

Цель исследования заключалась в том, чтобы количественно проанализировать эти вариации для выявления закономерностей и областей для дальнейших исследований по данным литературы.

**Методы исследования.** Для достижения цели этого исследования мы провели обзор литературы, обобщили доказательства и роль факторов риска в этиологии патогенеза РП. Систематический поиск в компьютеризированной базе данных MEDLINE и PUBMED был проведен для разных стран с 2010 г. по декабрь 2016 г. включительно, с использованием следующих ключевых слов: рак пищевода, факторы риска, смертность, показатели заболеваемости, этническая и географическая вариабельность. Также мы использовали данные GLOBOCAN 2012 и сборник “Рак на пяти континентах”, Том X (C15X) для анализа вариаций заболеваемости и смертности от рака пищевода.

**Результаты исследования.** G.K. Malhotra, с соавт. (2017 г.) считают, что плоскоклеточная форма РП наиболее распространена в Юго-Восточной и Центральной Азии (79 % от общего числа

случаев РП), тогда как наибольшее бремя на аденокарциному пищевода приходится на Северную и Западную Европу, Северную Америку и Океанию (46 % от общего числа случаев РП). Мужчины имели значительно более высокую распространенность заболеваемости, чем женщины, особенно в случае с аденокарциномой пищевода (соотношение мужчин и женщин при аденокарциноме было равно 4,4, при плоскоклеточном раке – 2,7) [1].

В другом исследовании было показано, что заболеваемость и смертность при РП различаются географически. Показатели особенно высоки в Восточной Азии, в Восточной и Южной Африке, где по сравнению с аденокарциномой преобладает плоскоклеточная карцинома пищевода. Интересно, что существует дихотомия между высокой распространенностью плоскоклеточного РП в Восточной Африке и низкой заболеваемостью в Западной Африке. Ожидается, что в ближайшие десятилетия глобальная заболеваемость и смертность от РП повысятся. Азия и Китай, в частности, будут по-прежнему оставаться наиболее обремененными по РП, в то время как Африка, как ожидается, превзойдет показатели заболеваемости и смертности, которые наблюдаются в Европе [3].

Большинство авторов сходятся во мнении, что два основных гистологических типа рака пищевода – аденокарцинома и плоскоклеточная карцинома – сильно различаются по факторам риска и эпидемиологии. На сегодняшний день все еще отсутствуют оценки глобального уровня заболеваемости по отдельным подтипам.

Рак пищевода остается важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Понимание и предотвращение возникновения этого рака осложняются тем фактом, что плоскоклеточный рак и аденокарцинома имеют существенное различие по показателям заболеваемости и ключевым этиологическим факторам. Главной характеристикой, которую они разделяют, является высокая смертность. Данные эпидемиологического надзора, эпидемиологии и конечных результатов для США показывают снижение заболеваемости на 30 % в период с 1973 по 2002 г., причем снижение отмечено у черных мужчин, хотя заболеваемость в этой группе остается высокой по сравнению с другими группами. За тот же период заболеваемость аденокарциномой увеличилась в 4 раза, при этом у белых мужчин было почти 5-кратное увеличение. Основными и установленными факторами риска для являются РП алкоголь и курение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь постоянно связана с повышенным риском РП так же, как и увеличение индекса массы тела. Диета влияет на оба типа рака пищевода, при этом более высокое по-

требление фруктов и овощей связано с уменьшением заболеваемости. Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты в настоящее время являются наиболее перспективными кандидатами на химиопрофилактику для обоих типов рака. Изменения образа жизни, такие как потеря веса и физическая нагрузка, являются дополнительными способами снижения заболеваемости РП [2].

Цель экспериментального исследования E. Bollschweiler и др., 2002 г. заключалась в анализе влияния ежедневного потребления витаминов на частоту развития РП в Германии. 99 пациентов (мужчины) с карциномой пищевода (52 с плоскоклеточным РП и 47 с АП) сравнивались с контрольной группой из 50 случайно выбранных мужчин района Кельна. В компьютерную программу были внесены данные подробного опроса пациентов и сотрудников органов управления о привычках и предпочтениях в питании. На возможность развития опухолей пищевода с помощью логистического регрессионного анализа было исследовано взаимодействие между известными факторами риска и влиянием витаминов. Одномерный анализ показал значительное снижение риска при увеличении потребления бета-каротина, витамина С, витамина Е и фолиевой кислоты как для АП, так и для плоскоклеточного РП.

**Результаты** логистического регрессионного анализа были совместимы с известными факторами риска для плоскоклеточного РП (алкоголь и табак) и для АП (ожирение, табак и алкоголь) и показали значительное снижение риска при приеме витамина Е более 13 мг/день (ОР = 0,13, 95 % ДИ = 0,1–0,5, P = 0,0004) и витамина С, превышающего 100 мг/день (ОР = 0,33, 95 % ДИ = 0,11–0,92, P = 0,034). Авторы сделали выводы, что низкий уровень потребления витаминов С и Е значительно коррелирует с развитием плоскоклеточной карциномы, а также аденокарциномы пищевода у мужчин. Темой текущих исследований является актуальность взаимодействия витаминов с другими диетическими факторами, алкоголем и табаком [4].

М.Н. Hamrah и др. (2017 г.) изучили воздействие факторов риска окружающей среды на развитие РП в северном районе Афганистана среди узбеков и туркмен. В данных этнических группах заболеваемость РП была статистически достоверно выше, чем в других национальностях, из-за повышенного употребления насвая, опиума и горячего чая.

R. Montesano и др. (1998 г.) показали, что при плоскоклеточных карциномах и аденокарциномах пищевода Барретта наблюдаются генетические изменения, а именно: мутации в гене p53, потери

аллелей в различных хромосомных локусах и изменения экспрессии генов, участвующих в регуляции пролиферации клеток [5]. Мутации в гене p53 встречаются в 80 % случаев. При АКП наблюдалась очень высокая частота переходов динуклеотидов G в A. Кроме того, при ПРП частота мутаций p53 была связана с курением табака. Эти данные, таким образом, указывают на то, что такой мутационный анализ может дать ценную информацию об этиологии РП. Также очевидно, что генетические изменения, связанные с генами, отличными от p53, также присутствуют в естественном развитии РП [6].

Рак пищевода является восьмой по частоте причиной смерти от рака во всем мире, и большинство этих раковых заболеваний наблюдаются в развивающихся странах. Выживаемость для плоскоклеточного РП и АП пищевода одинаково плоха, в основном из-за их позднего поступления и низкой эффективности терапии. В большинстве развивающихся стран 5-летняя выживаемость при раке пищевода составляет не более 10 % и данная тенденция сохраняется последние 30 лет [7, 8].

Таким образом, ожидается, что в предстоящие годы глобальное бремя заболеваемости и смертности от РП возрастет. Понимание географических, экологических и генетических факторов, способствующих развитию РП, будет иметь важное значение для борьбы с его распространенностью. Эти первые глобальные оценки распространенности рака пищевода по гистологическим признакам свидетельствуют о высокой частоте аденокарциномы в странах с высоким уровнем доходов, где мужчины подвергаются значительно большему риску. Данная количественная оценка заболеваемости поможет директивным органам здравоохранения

планировать соответствующие меры по борьбе с раком пищевода в будущем.

#### *Литература*

1. *Malhotra G.K., Yanala U., Ravipati A. et al.* Global trends in esophageal cancer // *J Surg Oncol.* 2017 Mar 20. doi: 10.1002/jso.24592.
2. *Holmes R.S., Vaughan T.L.* Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer // *Semin Radiat Oncol.* 2007. V. 17 (1). P. 2–9.
3. *Sun X., Zhao D., Liu Y., Liu Y. et al.* The long-term spatial-temporal trends and burden of esophageal cancer in one high-risk area: A population-registered study in Feicheng, China // *PLoS One.* 2017. V. 7. № 12 (3).
4. *Bollschweiler E., Wolfgarten E., Nowroth T. et al.* Vitamin intake and risk of subtypes of esophageal cancer in Germany // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002. V. 128 (10). P. 575–80.
5. *Montesano R., Hollstein M., Hainaut P.* Molecular etiopathogenesis of esophageal cancers // *Ann Ist Super Sanita.* 1996. V. 32 (1). P. 73–84.
6. *Hamrah M.H., Hamrah M.Sh., Kanda M. et al.* Esophageal cancer and associated factors among Uzbek-Turkmen and other ethnic groups in the northern part of Afghanistan // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017. V. 1. № 18 (2). P. 333–337.
7. *Marjani H.A., Biramijamal F., Hossein-Nezhad A. et al.* Prevalence of esophageal cancer risk factors among Turkmen and non-Turkmen ethnic groups in a high incidence area in Iran // *Arch Iran Med.* 2010. V. 13 (2). P. 111–5.
8. *Gholipour M., Islami F., Roshandel G. et al.* Esophageal Cancer in Golestan Province, Iran: A review of genetic susceptibility and environmental risk factors // *Middle East J Dig Dis.* 2016. V. 8 (4). P. 249–266.