

УДК 616.329-002-006.66-092-036.22 (575.2) (04)

КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ОТ РЕФЛЮКСА К АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПИЩЕВОДА.
ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Романихин

Излагается связь процесса формирования аденокарциномы пищевода и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Отражена дескриптивная эпидемиология предопухолевых и опухолевых изменений дистального отдела пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; пищевод Баррета; аденокарцинома пищевода; эпидемиология и патогенез.

Введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) на протяжении длительного времени привлекает внимание ученых, и чем больше мы вникаем в ее суть и те осложнения, к которым она способна привести, тем больше мы понимаем, что не зря наши усилия тратятся на это, с первого взгляда, относительно “безобидное” патологическое состояние. Но чем больше узнаем, тем яснее становится осознание того факта, что ГЭРБ может вызывать целый ряд онкологических заболеваний. Наиболее важная роль ГЭРБ принадлежит в развитии аденокарциномы пищевода (АП). Существуют исследования, демонстрирующие, что гастроэзофагеальный рефлюкс может способствовать озлокачествлению постожоговых и пептических стриктур пищевода с последующим возникновением плоскоклеточного рака. В последнее время стала активно изучаться возможность развития рака гортани вследствие постоянного рефлюкса содержимого желудка через пищевод в гортань [1, 2]. Однако, следует признать, что данная проблема до сего времени остается дискуссионной.

Цель данного обзора: осветить состояние проблемы канцерогенеза АП с современных позиций и охарактеризовать эпидемиологические и патогенетические особенности связи ГЭРБ с развитием злокачественных новообразований дистального отдела пищевода.

Результаты обзора. Для того, что бы понять насколько серьезны риски, обусловленные ГЭРБ, следует обратиться к данным статистики. Так, если по данным S. Spechler в 1992 г. симптомы

ГЭРБ отмечались примерно у 20–40 % населения, и при этом рефлюкс-эзофагит (РЭ) выявлялся только у 2 %, то по сообщениям O. Philip в 2001 г. симптомы ГЭРБ имелись уже у 50 % населения, а РЭ выявлялся у 7–10 % популяции [3].

Распространенность изжоги – ключевого симптома ГЭРБ максимальна в США и странах Западной Европы (около 20 % населения) и минимальна в Китае (2,5 %) [3]. При этом совершенно понятно, что ГЭРБ вызывает развитие АП через ряд промежуточных этапов. В этом процессе особое место отдается пищеводу Баррета (ПБ), распространенность которого среди лиц с РЭ приближается к 8 % (с колебаниями в диапазоне от 5 до 30 %) [4]. При этом исследования, основывающиеся на данных аутопсии показали, что эпидемиологические данные исследователей являются лишь верхушкой айсберга. Так, посмертные вскрытия в округе Олмстед штата Миннесота показали распространенность ПБ в 376 случаях на 100 тысяч населения в год, в то время как по данным клинических наблюдений его распространенность в том же регионе находится на уровне 82,6 на 100 тыс. Это говорит о практической разнице в 4,6 раза [4]. Частота АП у пациентов с ПБ возрастает до 800 случаев на 100 тыс. населения в год. Примерно 95 % случаев АП диагностируется у больных с ПБ [4]. Успокаивающим при всей этой нерадостной статистике может служить лишь тот факт, что метаанализ 25 опубликованных за период с 1984 г. по 1998 г. статей показал, что вероятность развития АП из ПБ находится в диапазоне от 0,2 до 2,9 %,

в среднем находясь на уровне около 0,5 % за один год [4, 5].

АП за последние годы стала в США наиболее быстрорастущей в статистическом отношении опухолью, даже рак предстательной и молочной железы не имел такого значительного прироста. Так, за период с 1975 г. по 2004 г. у евроамериканцев-мужчин произошел прирост заболеваемости АП на 460 %, а у евроамериканок на 335 %, в группе мужчин старше 65 лет прирост за этот период превысил 600 % [5].

Последние исследования показывают, что наиболее часто (в 80–90 % случаев) у больных с ПБ встречается смешанный кислотнobilлиарный рефлюкс [6]. Данный тип рефлюкса вызывает более сильное повреждение мембран, тонких межклеточных контактов в связи с тем, что липофильные желчные кислоты (дезоксихолевая и тауродезоксихолевая) повышают внеклеточную проницаемость и проницаемость апикальных клеточных мембран. Это способствует диффузии ионов водорода внутрь ткани, что и оказывает основное повреждающее действие [7].

Наряду с этим происходит расширение межклеточных контактов, что приводит к доступности стволовых клеток базального слоя для воздействия молекул массой до 20 кДа. Так начинается первый этап метаплазии эпителия пищевода: с переходом дифференцировки стволовых клеток не в клетки плоского эпителия, характерные для пищевода, а в клетки цилиндрического эпителия кардиального типа, свойственные желудку [4]. На первый этап перерождения в среднем может уйти от одного года до двух лет, на второй этап, связанный с переходом в эпителий кишечного типа, – до 3–5 лет.

Данный процесс может идти разными путями. Серьезное влияние будут оказывать как генетика самого индивида, так и факторы среды, при условии, что роль первой скрипки начнут играть гены, запускающие процесс по желудочному типу перерождения слизистой. Формирующаяся при этом эпителиальная ткань не будет иметь склонности к дальнейшему перерождению в эпителий кишечного типа. Но если ведущая роль будет принадлежать “кишечным” генам, это приведет к формированию бокаловидных клеток в эпителиальной выстилке и даст возможность к дальнейшему ходу канцерогенеза [4]. Наиболее хорошо в процессе метаплазии слизистой по кишечному типу изучена роль генов Cdx-1 и Cdx-2. Данная группа выступает в роли посредников при транскрипции генов и обладает способностью определить кишечный фенотип.

При этом была доказана способность желчи и кислоты желудочного сока запускать экспрессию этих генов, тесно связанную с рН среды [4, 8].

Как показали данные исследований, легкая дисплазия прогрессирует в рак за 5-летний промежуток в 4 % случаев [4]. В то время как тяжелая дисплазия за 5-летний промежуток способна обуславливать рак у 61 % лиц. Однако скорость прогрессии – это величина переменная, и даже при одинаковой степени дисплазии у разных лиц в зависимости от генетических факторов и факторов среды скорость ее будет разной [4].

На этапе озлокачествления эпителия в игру вступают две группы генов. Это онкогены: циклин D1, E, B1 и A, ставшие чрезмерно активными в результате мутации. Циклин D1, E и связанные с ними циклинзависимые киназы, ответственны за переход клетки из фазы G1 к фазе S клеточного цикла. Циклин B1 отвечает за переход клетки из фазы G2 в фазу M [9].

Вторая группа генов, принимающая участие в канцерогенезе – это гены-супрессоры. Получив определенную мутацию, они оказываются неспособными выполнить подавляющую роль, в результате чего опухолевые ткани получают способность к нерегулируемому клеточному росту. К ним относятся p14, p16, p27, p53, ARF, APC. Так, гены p16 и p53 блокируют клеточный цикл при переходе из фазы G1 к фазе S. При этом мутации в гене p16 в зависимости от типа мутации обнаруживаются в 45–80 % случаев АП, а мутации в гене p53 – в 50–90 % случаев [8].

Помимо изменений в генах к нерегулируемому клеточному росту могут привести и изменения в факторах роста, рецепторах или сигнальных путях, опосредующих взаимодействие фактор роста – рецептор. Так, в АП обнаружено повышение экспрессии рецептора EGF, также эпидермального фактора роста и трансформирующего фактора роста α . Помимо этого важнейшая роль при развитии опухолевого процесса отдается сосудистому эндотелиальному фактору роста, который способствует росту новых сосудов, что дает возможность опухоли обеспечивать себя питательными веществами и удалять продукты распада. Также в рост новых сосудов вносит ключевой вклад и рецептор endoglin, обеспечивающий взаимодействие с трансформирующим фактором роста β -1. При этом обнаружение данного рецептора коррелирует с метастазированием клеток по лимфатическим путям. Однако это не единственный фактор, обуславливающий метастазирование; в этом процессе выявлена роль E-кадгерина и β -катенина. Кадгерины и катенины представ-

ляют собой белки, обуславливающие фиксацию клеток к цитоскелету, выходя за пределы клетки. В АП обнаруживается повышенное содержание Е-кадгерина и β -катенина в цитозоле и в ядре клетки. В результате клетки остаются несвязанными с цитоскелетом и могут получить способность к инвазии и метастазированию [9, 10].

Заключение. Собранные и приведенные в рамках текущего обзора данные позволяют говорить о четко выраженных связях в каскаде ГЭРБ, ПБ и АП. В то же время на данный момент не накоплено достаточно сведений в отношении связи ГЭРБ и опухолей других локализаций, а те, что есть – являются спорными и требуют дополнительного уточнения.

Все вышеизложенное говорит о сложности патогенетического процесса, но, безусловно, именно в более четком его понимании будет лежать ключ к дальнейшему успешному ведению больных с АП, имеющих на сегодня не самые благоприятные прогнозы на выживание. Сведения относительно роли ГЭРБ продолжают непрерывно уточняться и накапливаться. Это безусловно приведет к положительным сдвигам в плане лечения и профилактики ассоциированных с ГЭРБ состояний.

Литература

1. *Qadeer M.A.* Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? / Qadeer M.A., Colabianchi N., Vaezi M.F. // *Laryngoscope*. 2005. Mar; 115(3)-p. 486–491.
2. *Whiteman D.C.* Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the esophagus / Whiteman D.C., Sadeghi S., Pandeya N. // *Gut*. 2008.-57-p.173–180.
3. *Лазебник Л.Б.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиология, клинические аспекты, вопросы лечения / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев, И.В. Мананников // *Гастроэнтерология*. 2005. Т. 4. № 3.
4. *Daniel S. Oh.* Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus / Daniel S. Oh, Steven R. DeMeester // *World J. Gastroenterol*. 2010. August 14; 16(30)-p. 3762–3772 .
5. *Steven R. DeMeester.* Epidemiology and Biology of Esophageal Cancer / Steven R. DeMeester // *Gastrointest. Cancer Res*. 2009. Mar-Apr; 3(2 Supplement 1): S2–S5.
6. *Nicholas Shaheen.* Gastroesophageal Reflux, Barrett Esophagus, and Esophageal Cancer / Nicholas Shaheen, David F. Ransohoff // *CLINICIAN'S CORNER JAMA*. 2002. 287(15)-p.1972–1981.
7. *Кардашева С.С.* Развитие дисплазии и рака при эзофагите и пищеводе Баррета: клинико-морфологические параллели / С.С. Кардашева, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин и др. // *РЖГК*. 2006. № 3. С. 4–11.
8. *Hui Ying Zhanga.* Esophageal adenocarcinoma arising in Barrett esophagus / Hui Ying Zhanga, Stuart Jon Spechlerab, Rhonda F. Souza. // *Cancer Lett*. 2009. March 18; 275(2)-p. 170–177.
9. *Jing Hao.* Gastroesophageal reflux leads to esophageal cancer in a surgical model with mice / Jing Hao, Ba Liu, Chung S Yang, and Xiaoxin Chen // *BMC Gastroenterol*. 2009. 9: 59.
10. *Luz María Durán de Alba.* Factores de riesgo de desarrollo de cáncer de laringe en la población adulta del Hospital Español de México / Luz María Durán de Alba a, Francisco Miguel Roa Castro // *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008. Oct; 59(8)-p. 367–370.