

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДТИПОВ РАКА ПИЩЕВОДА, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕНДЕНЦИЙ И СВЯЗАННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Б. ТУЛЯЕВА¹, М.А. АЙТМАГАМБЕТОВА¹, В.В. БЕГУНОВ¹, Н. М. АБДИНАГИЕВА¹,
М.Б. ЖАНБЫРОВА¹, Г.С. НАЗАРБЕКОВА¹, Б.Ш. ҚУАТОВА¹, А.Е. ИЗТУРГАНОВА¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак пищевода представляют собой значительную проблему в области здравоохранения во многих странах мира. Развитие рака пищевода – это многофакторный процесс, связанный с различными факторами риска. Было выявлено множество исследований, в которых изучались различные этиологические факторы, включая генетические, диетические, инфекции, здоровье полости рта, фоновые заболевания.

Данный литературный обзор описывает эпидемиологию рака пищевода и оценки установленных и возможных факторов риска по отдельным гистологическим подтипам, такими как плоскоклеточный рак и аденокарцинома.

Цель исследования – проведение всестороннего эпидемиологического обследования, сосредоточенного на взаимосвязи между факторами риска и генетической чувствительности при развитии рака пищевода, с особым акцентом на отдельные гистопатологические подтипы.

Методы: Проведен поиск научных публикаций в следующих базах данных: PubMed, Medline, Cochrane Lab при помощи научной поисковой системы Google Scholar. В обзор были включены исследования, посвященные эпидемиологии и изучения связи между факторами риска рака пищевода. В анализ вошли публикации на английском языке с четко сформулированными выводами, за исключением отчетов о случаях и сериях случаев, редакционных статей и тезисов конференций. Глубина поиска – 10 лет. Всего было найдено 462 источника, включено в анализ 45 научных публикаций.

Результаты: Исследования показывают, что некоторые факторы повышают чувствительность к раку пищевода, в том числе курение, алкоголь, потребление наркотических веществ, потребление горячих пищевых продуктов и напитков, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, атрофия желудка, плохая оральная гигиена, изменения в микробиоте пищевода, субоптимальные диеты, вирусные и бактериальные инфекции и другие. Кроме того, мутационные профили раковых клеток пищевода обнаружили частые мутации, такие как TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH.

Заключение: Патогенез рака плоскоклеточной карциномы проявляет многофакторные свойства, с множеством признанных факторов риска, способствующих его возникновению. Напротив, этиология аденокарциномы рака пищевода остается относительно изученной, требуя постоянных исследовательских усилий по выявлению ее фундаментальных причинных механизмов.

Ключевые слова: эпидемиология, факторы риска, генетика рака пищевода, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома пищевода.

Введение: В 2020 году рак пищевода занимал 7-е место в структуре онкологической заболеваемости (604 000 новых случаев) и 6-е место по смертности (544 000 смертей) [1]. Сравнивая данные GLOBOCAN 2020 и GLOBOCAN 2022, мы обнаружили увеличение заболеваемости и смертности от рака пищевода (данные за 2022 год представлены ниже).

Различают два основных гистологических типов данного заболевания – плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома. В западных странах преобладает аденокарцинома [2], в то время как в Азии, Восточной Европе и Африке превалирует плоскоклеточная карцинома, составляя 90% случаев карциномы пищевода [3].

Рак пищевода представляют собой значительную проблему в области здравоохранения и здоровья населения во многих частях мира. Развитие рака пищевода – это многофакторный процесс, связанный с различными факторами риска. Было выявлено множество исследований, в которых изучались различные этиологические факторы, включая генетические, диетиче-

ские, инфекции, здоровье полости рта, фоновые заболевания.

В статье кратко рассмотрена эпидемиология рака пищевода и приведен обзор подтвержденных и возможных факторов риска возникновения рака пищевода по отдельным гистопатологическим подтипам.

Цель исследования – проведение всестороннего эпидемиологического обследования, сосредоточенного на взаимосвязи между факторами риска и генетической чувствительности при развитии рака пищевода, с особым акцентом на отдельные гистопатологические подтипы.

Методы: Проведен поиск научных публикаций в следующих базах данных: PubMed, Medline, Cochrane Lab при помощи научной поисковой системы Google Scholar. В обзор были включены исследования, посвященные эпидемиологии и изучения связи между факторами риска рака пищевода. В анализ вошли публикации на английском языке с четко сформулированными выводами, за исключением отчетов о случаях и сериях

случаев, редакционных статей и тезисов конференций. Глубина поиска – 10 лет. Всего было найдено 462 источника, включено в анализ 45 научных публикаций.

Результаты: Согласно статистике Globocan a 2022 год, рак пищевода занимает 11-е место в мире по распространенности, с приблизительно 511 054 случаями за год, а также занимает седьмое место в мире по уровню смертности, с общей численностью зарегистрированных смертей 445,391 за год [4]. В 2022 году на уровне стран наивысшие стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости раком пищевода были зарегистрированы в Бангладеш (16,0 на 100 000 человек в год) и Уганде (13,2 на 100 000 человек в год). Самый низкий показатель, стандартизованный по возрасту в мире, был в Республике Конго (0,43 на 100 000 человек в год). В разбивке по континентам высокие стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости раком пищевода в мире были зарегистрированы в Азии (164,4), Африке (132,3), Северной Америке (364,7) и Европе (280) [10].

В Республике Казахстан в 2022 году было верифицировано 36,225 случаев рака пищевода, включая 16,947 у мужчин и 19,278 у женщин. От данного заболевания

скончались 20,686 пациентов, в том числе 11,365 мужчин и 9,321 женщина [5]. Отмечаются значительные различия в частоте встречаемости рака пищевода между различными группами населения [6-9].

Плоскоклеточный рак пищевода и аденокарцинома пищевода являются двумя основными гистологическими типами рака пищевода с различными эпидемиологическими и клиническими особенностями. Во всем мире плоскоклеточный рак является наиболее распространенным подтипом рака пищевода, на долю которого приходится 80 % случаев [11]. Напротив, аденокарцинома пищевода (20%) является наиболее распространенным подтипом среди белого населения развитых стран и, как правило, возникает в дистальном отделе пищевода [11].

Факторы риска различаются между плоскоклеточной карциномой пищевода и аденокарциномой пищевода. Плоскоклеточная карцинома – это многофакторное заболевание с длинным списком предполагаемых факторов риска, в то время как аденокарцинома имеет гораздо меньше установленных факторов риска [12].

Краткое описание этих факторов риска представлено ниже в таблице 1.

Таблица 1 – Факторы риска развития рака пищевода в зависимости от гистологических типов (адаптировано по [12])

Фактор	Плоскоклеточная карцинома	Коэффициент влияния на уровень риска	Аденокарцинома	Коэффициент влияния на уровень риска	Ссылки
Курение	Сильная взаимосвязь	Увеличение в 3-9 раз	Умеренно выраженная зависимость	Увеличение в 2-3 раза	13-14
Алкоголь	Сильная взаимосвязь	Увеличение в 5 раз	Связь отсутствует.	-	15-17
Опиум	Умеренная связь	Увеличение в 1,6-2 раза	Нет данных	-	18-19
Потребление напитков температурой ≥65°C классифицировано как «возможно канцерогенное для человека»	Умеренная связь	Увеличение в 2-3 раза	Связь отсутствует.	-	20-22
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Сильная взаимосвязь	Увеличение в 5-9 раз	Связь отсутствует.	-	23-24
Индекс массы тела	Связь от слабой до средней степени интенсивности	Снижение на 30%	От легкой до средней степени корреляции	Увеличение в 1,5-2 раза	25
Атрофия желудка	Умеренно выраженная связь	Увеличение в 2 раза	Связь отсутствует.		26-27
Ухудшение гигиены полости рта	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие регулярной чистки зубов связано с умеренным повышением риска. Потеря зубов демонстрирует связь от легкой до умеренной степени. Пародонтит также ассоциируется с повышенным риском, но в меньшей степени (на 40%). 	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение в 2 раза Увеличение на 30-100% Увеличение на 40% 	Статистически значимая корреляция между потерей зубов и пародонтом, с одной стороны, и повышенным риском развития аденокарциномы пищевода с другой.	Потеря зубов ассоциируется с ростом риска в 1,3-2 раза, а пародонтит – в 1,4 раза.	28-30
Микробиологические свойства	Структура уникальных бактериальных популяций полости рта и пищевода, а также снижение видового богатства микрофлоры в этих областях могут быть связаны	Возможное влияние	Изменение состава грамотрицательной микрофлоры пищевода может способствовать развитию пищевода Барретта, предшествующего аденокарциноме.	Возможное увеличение риска	31-32
Режим питания	<ul style="list-style-type: none"> Высокое качество рациона питания. Приверженность вегетарианским режимам питания, таким как средиземноморская диета. 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение риска Снижение риска 	Следование рекомендациям по питанию, физической активности и мониторинг ИМТ минимизируют риск развития рака пищевода.	Уменьшение риска	33-34

Введение определенных продуктов питания	<ul style="list-style-type: none"> • Чрезмерное потребление консервированных овощей связано с умеренным увеличением риска. • Повышенное потребление красного и переработанного мяса связано со слабой, но статистически значимой корреляцией. • Повышенное потребление фруктов и овощей сильно снижает риск. • Повышенное потребление углеводов значительно снижает риск. • Потребление птицы и рыбы даёт непоследовательные результаты. • Потребление пищевых жиров и молочных продуктов. 	<p>Увеличение в 2 раза</p> <p>Увеличение на 30-70%</p> <p>Снижение на 45%</p> <p>Снижение на 40%</p> <p>Связь не установлена</p> <p>Связь не установлена</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенное потребление фруктов и овощей • Повышенное потребление красного и переработанного мяса • Повышенное потребление углеводов • Повышенное потребление птицы и рыбы • Повышенное потребление молочных продуктов 	<p>Снижение на 25%</p> <p>Увеличение на 30-70%</p> <p>Снижение на 40%</p> <p>Связь не установлена</p> <p>Неизвестно</p>	35-40
Вирусная инфекция	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие достоверной связи между большинством подтипов вируса папилломы человека (ВПЧ) и возникновением рака пищевода. Некоторые редкие подтипы ВПЧ могут быть связаны с повышенным риском. • Данные о взаимосвязи других вирусов с развитием рака пищевода противоречивы и требуют дальнейшего изучения. 	-	Отсутствие корреляции.	-	41
Бактериальная инфекция	Бактерия <i>Helicobacter pylori</i>	Снижение на 50%	Отсутствие корреляции.	-	42

Несмотря на инициативное исследование роли генетических факторов в развитии и прогнозировании рака пищевода, наши знания в этой области остаются недостаточными. В отличие от некоторых других злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, таких как колоректальный рак, для рака пищевода не установлен однозначный путь онтогенеза опухоли.

Недавно исследовательская сеть Cancer Genome Atlas опубликовала результаты комплексного геномного анализа карциномы пищевода. Проведенный анализ метилирования ДНК, экспрессии мРНК и профилей транскрипции однозначно выявил существенные различия между плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода, подтвердив их принадлежность к двум различным типам опухолей. На уровне экспрессии генов у аденокарциномы обнаружено усиление сигнализации E-кадгерина и активация путей ARF6 и FOXA посредством модуляции E-кадгерина. Плоскоклеточная карцинома характеризуется повышенной активностью путей Wnt, синдекана и β 3, играющих ключевую роль в процессах дифференциации клеток. Анализ мутационного профиля подтвердил частые мутации TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH1 и TGFBR2 в плоскоклеточной карциноме пищевода, в то время как при аденокарциноме пищевода подтверждены повторные мутации TP53, CDKN2A, ARID1A, SMAD4 и ERBB2 [43].

В таблице 2 представлены разнообразные генетические аномалии, ассоциированные с развитием рака пищевода.

Таблица 2 – Обзор генетических аномалий, возникающих при раке пищевода [44]

Аномалия генов	Плоскоклеточная карцинома	Аденокарцинома
Клеточный цикл	90%	86%
Аномалия RTK	59%	76%
Дифференциация клеток	57%	42%
Ремоделирование хроматина	36%	22%

Исследование молекулярных аномалий рака пищевода выявило сходство с опухолями соседних анатомических областей. Так, аденокарцинома пищевода демонстрирует схожие молекулярные характеристики с аденокарциномой желудка, а плоскоклеточная карцинома пищевода обнаруживает значительное сходство с плоскоклеточной карциномой головы и шеи [44].

Обсуждение: В настоящем обзоре проанализированы современные представления об эпидемиологии, предрасполагающих и возможных факторах риска развития рака пищевода, распределенные по основным гистологическим подтипам заболевания. Выявленные факторы риска были классифицированы по категориям: генетические предрасположенности, диетические и пищевые привычки, сопутствующие заболевания,

инфекции, состав микробиома, метаболические нарушения и другие факторы. Важно отметить, что в доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи этих факторов риска с прогнозом заболевания. Для подтверждения выявленных результатов и уточнения их влияния на биологию опухоли необходимы дополнительные исследования.

Недавние успехи в молекулярном анализе рака пищевода убедительно доказали, что аденокарцинома и плоскоклеточная карцинома представляют собой генетически и биологически различные онкологические заболевания. Выявленные специфические генетические аномалии указывают на различия в физиологических механизмах развития этих опухолей, что требует разработки индивидуальных терапевтических подходов.

Важно отметить, что молекулярный профиль аденокарциномы пищевода демонстрирует сходство с хромосомной нестабильностью, характерной для рака желудка. Тем не менее, плоскоклеточная карцинома пищевода демонстрирует генетическую аналогичность с другими категориями злокачественных новообразований.

Проведенные исследования демонстрируют необходимость персонализированного лечения каждого гистологического подтипа рака пищевода и их отдельного рассмотрения в клинических исследованиях. Это особенно важно учитывать при изучении эффективности неоадьювантной, адьювантной и системной химиотерапии.

Заключение: Патогенез плоскоклеточной карциномы характеризуется многофакторностью с хорошо установленными факторами риска, способствующими её развитию. В отличие от неё, этиология аденокарциномы пищевода остаётся недостаточно изученной и требует продолжения исследований для выявления основных причинных механизмов.

Список использованных источников:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries* // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Zaidi N., Kelly R.J. *The Management of Localized Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Western Approach* // *Chin. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 46. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.07.07>
3. Gabada R., Athawale V. *Comprehensive Rehabilitation Strategies in Esophageal Cancer: A Case Report of Enhancing Recovery and Quality of Life* // *Cureus.* – 2024. – Vol. 9;16(4):e57893. <https://doi.org/10.7759/cureus.57893>. PMID: 38725790; PMCID: PMC11079694.
4. International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory. Cancer Today. Globocan 2022. Oesophagus.* Дата доступа: 20.08.2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf>
5. International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory. Cancer Today. Globocan 2022. Kazakhstan.* Дата доступа: 02.07.2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheet.pdf>
6. Li M., Park J.Y., Sheikh M., Kayamba V., Rumgay H., Jenab M., Narh C.T., Abedi-Ardekani B., Morgan E., de Martel C., McCormack V., Arnold M. *Population-based investigation of common and deviating patterns of gastric cancer and oesophageal cancer incidence across populations and time* // *Gut.* – 2023. – Vol. 72(5). – P. 846-854. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328233>
7. GBD. *Oesophageal Cancer Collaborators The Global, Regional, and National Burden of Oesophageal Cancer and Its Attributable Risk Factors in 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis*

for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 582-597. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30007-8)

8. Yousefi M., Sharifi-Esfahani M., Pourgholam-Amiji N. *Esophageal Cancer in the World: Incidence, Mortality and Risk Factors* // *Biomed. Res. Ther.* – 2018. – Vol. 5. – P. 2504-2517. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i7.460>

9. Wang B., He F., Hu Y., Wang Q., Wang D., Sha Y., Wu J. *Cancer incidence and mortality and risk factors in member countries of the " Belt and Road " initiative* // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 582. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09657-3>

10. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022. Oesophagus.* 02.07.2024. <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-he-atmap?mode=population&cancers=6>

11. Uhlhepp D.J., Then E.O., Sunkara T., Gaduputi V. *Epidemiology of Esophageal Cancer: Update in Global Trends, Etiology and Risk Factors* // *Clin. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1010-1021. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>

12. Sheikh M., Roshandel G., McCormack V., Malekzadeh R. *Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer* // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15(3). – Art. no. 765. <https://doi.org/10.3390/cancers15030765>

13. Gupta S., Gupta R., Sinha D.N., Mehrotra R. *Relationship between Type of Smokeless Tobacco & Risk of Cancer: A Systematic Review* // *Indian J. Med. Res.* – 2018. – Vol. 148. – P. 56-76. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2023_17

14. Wang S.-M., Katki H.A., Graubard B.I., Kahle L.L., Chaturvedi A., Matthews C.E., Freedman N.D., Abnet C.C. *Population Attributable Risks of Subtypes of Esophageal and Gastric Cancers in the United States* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 116. – P. 1844-1852. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001355>

15. Nucci D., Marino A., Realdon S., Nardi M., Fatigoni C., Gianfredi V. *Lifestyle, WCRF/AICR Recommendations, and Esophageal Adenocarcinoma Risk: A Systematic Review of the Literature* // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13:3525. doi: 10.3390/nu13103525.

16. Yu X., Chen J., Jiang W., Zhang D. *Alcohol, Alcoholic Beverages and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies* // *Alcohol. Alcohol.* – 2020. – Vol. 55. – P. 457-467. <https://doi.org/10.1093/alcac/agaa047>

17. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. *The Global Burden of Cancer Attributable to Risk Factors, 2010-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019* // *Lancet.* – 2022. – Vol. 400. – P. 563-591. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6)

18. Moody S., Senkin S., Islam S.M.A., Wang J., Nasrollahzadeh D., Cortez Cardoso Penha R., Fitzgerald S., Bergstrom E.N., Atkins J., He Y., Khandekar A., Smith-Byrne K., Carreira C., Gaborieau V., Latimer C., Thomas E., Abnizova I., Bucciarelli P.E., Jones D., Teague J.W., Abedi-Ardekani B., Serra S., Scoazec J.Y., Saffar H., Azmoudeh-Ardalan F., Sotoudeh M., Nikmanesh A., Poustchi H., Niavarani A., Gharavi S., Eden M., Richman P., Campos L.S., Fitzgerald R.C., Ribeiro L.F., Soares-Lima S.C., Dzalalala C., Mmbaga B.T., Shibata T., Menya D., Goldstein A.M., Hu N., Malekzadeh R., Fazel A., McCormack V., McKay J., Perdomo S., Scelo G., Chanudet E., Humphreys L., Alexandrov L.B., Brennan P., Stratton M.R. *Mutational Signatures in Esophageal Squamous Cell Carcinoma from Eight Countries with Varying Incidence* // *Nat. Genet.* – 2021. – Vol. 53. – P. 1553-1563. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00928-6>

19. IARC Working Group on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. *Opium Consumption* // *IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans.* – Vol. 126. Lyon: IARC, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30611-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30611-2)

20. Kaimila B., Mulima G., Kajombo C., Salima A., Nietschke P., Pritchett N., Chen Y., Murphy G., Dawsey S.M., Gopal S., Phiri K.S., Abnet C.C. *Tobacco and Other Risk Factors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Lilongwe Malawi: Results from the Lilongwe Esophageal Cancer Case: Control Study* // *PLOS Glob. Public Health.* – 2022. – Vol. 2. – Art. no. e0000135. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000135>

21. Luo H., Ge H. *Hot Tea Consumption and Esophageal Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies* // *Front. Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – Art. no. 831567. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.831567>

22. Islami F., Poustchi H., Pourshams A., Khoshnia M., Gharavi A., Kamangar F., Dawsey S.M., Abnet C.C., Brennan P., Sheikh M., Sotoudeh M., Nikmanesh A., Merat S., Etemadi A., Nasserji M., Nasserji M., Pharoah P.D., Ponder B.A., Day N.E., Jemal A., Boffetta P., Malekzadeh R. *A Prospective Study of Tea Drinking Temperature and Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma* // *Int. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 146. – P. 18-25. <https://doi.org/10.1002/ijc.32220>

23. Eusebi L.H., Telese A., Cirotta G.G., Haidry R., Zagari R.M., Bazzoli F., Ford A.C. *Effect of Gastro-Esophageal Reflux Symptoms on the Risk of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis* // *J.*

Gastroenterol. Hepatol. – 2022. – Vol. 37. – P. 1507-1516. <https://doi.org/10.1111/jgh.15902>

24. Tan J., Li L., Huang X., Yang C., Liang X., Zhao Y., Xie J., Chen R., Wang D., Xie S. Associations between Gastro-Oesophageal Reflux Disease and a Range of Diseases: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – Art. no. e038450. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038450>

25. Tian J., Zuo C., Liu G., Che P., Li G., Li X., Chen H. Cumulative Evidence for the Relationship between Body Mass Index and the Risk of Esophageal Cancer: An Updated Meta-Analysis with Evidence from 25 Observational Studies // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35. – P. 730-743. <https://doi.org/10.1111/jgh.14917>

26. Ekheden I., Yang X., Chen H., Chen X., Yuan Z., Jin L., Lu M., Ye W. Associations Between Gastric Atrophy and Its Interaction With Poor Oral Health and the Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Region of China: A Population-Based Case-Control Study // *Am. J. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 189. – P. 931-941. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz283>

27. Wang S.M., Freedman N.D., Katki H.A., Matthews C., Graubard B.I., Kahle L.L., Abnet C.C. Gastroesophageal Reflux Disease: A Risk Factor for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Squamous Cell Carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort // *Cancer*. – 2021. – Vol. 127. – P. 1871-1879. <https://doi.org/10.1002/cncr.33427>

28. Yano Y., Fan J.-H., Dawsey S.M., Qiao Y.-L., Abnet C.C. A Long-Term Follow-up Analysis of Associations between Tooth Loss and Multiple Cancers in the Linxian General Population Cohort // *J. Natl. Cancer Cent.* – 2021. – Vol. 1. – P. 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2021.01.002>

29. Zhao R., Li X., Yang X., Zhang T., Lu M., Ye W., Jin L., Suo C., Chen X. Association of Esophageal Squamous Cell Carcinoma With the Interaction Between Poor Oral Health and Single Nucleotide Polymorphisms in Regulating Cell Cycles and Angiogenesis: A Case-Control Study in High-Incidence Chinese // *Cancer Control*. – 2022. – Vol. 29. – Art. no. 10732748221075812. <https://doi.org/10.1177/10732748221075812>

30. Buckle G.C., Mmbaga E.J., Paciorek A., Akoko L., Deardorff K., Mgisha W., Mushi B.P., Mwaiselage J., Hiatt R.A., Zhang L., et al. Risk Factors Associated With Early-Onset Esophageal Cancer in Tanzania // *JCO Glob. Oncol.* – 2022. – Vol. 8. – Art. no. e2100256. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00256>

31. Yano Y., Etemadi A., Abnet C.C. Microbiome and Cancers of the Esophagus: A Review // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – Art. no. 1764. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081764>

32. Zhao Q., Yang T., Yan Y., Zhang Y., Li Z., Wang Y., Yang J., Xia Y., Xiao H., Han H., Zhang C., Xue W., Zhao H., Chen H., Wang B. Alterations of Oral Microbiota in Chinese Patients With Esophageal Cancer // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 541144. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.541144>

33. Qin X., Jia G., Zhou X., Yang Z. Diet and Esophageal Cancer Risk: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies // *Adv. Nutr.* 2022. – Vol. 13. – P. 2207-2216. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac087>

34. Schulpen M., Peeters P.H., van den Brandt P.A. Mediterranean Diet Adherence and Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes in the Netherlands Cohort Study // *Gastric Cancer*. – 2019. – Vol. 22. – P. 663-674. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00927-x>

35. Кайбышева В.О. Эпидемиология, факторы риска и профилактика рака пищевода // ЭФ. Гастронтерология. – 2012. – №6. – С. 29-33 [Kajbysheva V.O. Epidemiologiya, faktory riska i profilaktika raka pishhevoda // E'F. Gastroe'nterologiya. – 2012. – №6. – S. 29-33 (in Russ.)]. https://umedp.ru/articles/epidemiologiya_factory_riska_i_profilaktika_raka_pishhevoda.html

36. Ye X.-Y., Lai Y.-T., Song W.-P., Hu Y. The Research Progress on the Association between Dietary Habits and Esophageal Cancer: A Narrative Review // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – Vol. 10. – P. 6948-6956. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1467>

37. Zhao Z., Wang F., Chen D., Zhang C. Red and Processed Meat Consumption and Esophageal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin. Transl. Oncol.* 2020. – Vol. 22. – P. 532-545. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02157-0>

38. Tang Y.-X., Zhao W., Li J., Xie P., Wang S., Yan L., Xing X., Lu J., Tse L.-A., Wang H.-X., et al. Dietary Intake of Monounsaturated and Polyunsaturated Fatty Acids Is Related to the Reduced Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *Lipids Health Dis.* – 2022. – Vol. 21. – Art. no. 25. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01624-y>

39. Xuan F., Li W., Guo X., Liu C. Dietary Carbohydrate Intake and the Risk of Esophageal Cancer: A Meta-Analysis // *Biosci. Rep.* – 2020. – Vol. 40. – Art. no. BSR20192576. <https://doi.org/10.1042/BSR20192576>

40. Друк И.В., Семенова Е.В., Логинова Е.Н., Кореннова О.Ю., Семенкин А.А., Лялюкова Е.А., Надей Е.В. Факторы риска развития онкопатологии // ЭУКГ. – 2022. – №9 (205). – С. 16-128 [Druk I.V., Semenova E.V., Loginova E.N., Korennova O.Yu., Seminkin A.A., Lyalyukova E.A., Nadej E.V. Faktory riska razvitiya onkopatologii // E'UKG. – 2022. – №9 (205). – S. 16-128 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-onkopatologii>

41. Rajendra S., Pavey D., McKay O., Merrett N., Gautam S.D. Human Papillomavirus Infection in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma: A Concise Review // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2020. – Vol. 1482. – P. 36-48. <https://doi.org/10.1111/nyas.14509>

42. Du Y.-L., Duan R.-Q., Duan L.-P. Helicobacter Pylori Infection Is Associated with Reduced Risk of Barrett's Esophagus: A Meta-Analysis and Systematic Review // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 21. – Art. no. 459. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02036-5>

43. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma // *Nature*. – 2017. – Vol. 541. – P. 169-175 <https://doi.org/10.1038/nature20805>

44. Liu W., Snell J., Jeck W. Liu W., Snell J., Jeck W. Hoadley K.A., Wilkerson M.D., Parker J.S., Patel N., Mlombe Y.B., Mulima G., Liomba N.G., Wolf L.L., Shores C.G., Gopal S., Sharpless N.E. Subtyping sub-Saharan esophageal squamous cell carcinoma by comprehensive molecular analysis // *J. Clin. Investig. Insight.* – 2016. – Vol. 1. – Art. no. e88755. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88755>

АНДАТПА

ӨҢЕШ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ГИСТОЛОГИЯЛЫҚ ТИПТЕРІН ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ТЕНДЕНЦИЯЛАРЫН ЖӘНЕ ОНЫМЕН БАЙЛАНЫСТЫ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫН ЗЕРТТЕУ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Б. Туляева¹, М.А. Айтмагамбетова¹, В.В. Безунов¹, Н. М. Абдинагиева¹, М.Б. Жанбырова¹, Г.С. Назарбекова¹, Б.Ш. Қуатова¹, А.Е. Ізтурганова¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі. Өңеш қатерлі ісігі – әлемнің көптеген бөліктерінде денсаулық сақтаудың күрделі мәселесі болып табылады. Өңеш қатерлі ісігінің дамуы әртүрлі қауіп факторларымен байланысты көп факторлы процесс болып табылады. Әртүрлі этиологиялық факторларды, соның ішінде генетикалық, диеталық, инфекциялық, ауыз қуысының денсаулығын және онымен байланысты ауруларды талқылайтын көптеген зерттеулер жүргізілді.

Бұл қысқаша шолу қатерлі ісік эпидемиологиясына жан-жақты шолу жасайды және өңеш қатерлі ісігінің анықталған және күдікті қауіп факторларын нақты гистологиялық типтер бойынша бағалайды.

Зерттеудің мақсаты – бұл зерттеудің мақсаты өңеш қатерлі ісігінің дамуындағы қауіп факторлары мен генетикалық бейімділік арасындағы қарым-қатынасқа баса назар аударатын, екі түрлі гистологиялық субтиптерге ерекше назар аударатын, кешенді эпидемиологиялық зерттеу жүргізу болып табылады.

Әдістері: Әдебиеттерді шолу келесі мәліметтер базасындағы ғылыми жарияланымдарды іздеуді қамтыды: PubMed, Medline, Cochrane Lab, Google Scholar ғылыми іздеу жүйесін қолдану арқылы. Іздеу тереңдігі – 10 жыл.

Әдебиеттерге шолу мыналарды қамтиды: эпидемиология, өңеш қатерлі ісігінің қауіп факторларының байланысының күшін сипаттайтын және бағалайтын зерттеулер. Шолу тек ересектерге арналған барлық зерттеулерді, ағылшын тілдеріндегі жарияланымдарды, сондай-ақ нақты тұжырымдары бар басылымдарды қамтиды;

Шығарылу критерийлеріне жасағайлар сериясы, жасады туралы есептер, редакциялық мақалалар және конференция тезистері кірді. Барлығы 462 дереккөз табылып, талдауға 45 ғылыми жарияланым енгізілді.

Нәтижелері: Зерттеулер оңештің қатерлі ісігіне сезімталдықты бірнеше факторлардың жоғарылататынын көрсетеді, соның ішінде темекі тұтыну, алкогольді шамадан тыс тұтыну, опиоидтерді теріс пайдалану, ыстық тамақ пен сусындарды тұтыну, гастрозофагеальды рефлюкс ауруы, семіздік, асқазанның атрофиясы, ауыз қуысының гигиенасы нашар болуы, оңеш микробиотасының өзгеруі, субоптималды емес диеталар, вирустық және бактериялық инфекциялар және т.б. Сонымен қатар, оңештің қатерлі ісік жасушаларының мутациялық профилдері TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH қоса алғанда, арнайы гендерде жиі мутацияларды анықтады.

Қорытынды: Жалпақ жасушалық карцинома қатерлі ісігінің патогенезі оның пайда болуына ықпал ететін көптеген мойындалған қауіп факторларымен бірге көп факторлы қасиеттерді көрсетеді. Керісінше, оңеш қатерлі ісігінің аденокарциномасының этиологиясы салыстырмалы түрде белгісіз болып қала береді, бұл оның негізгі қоздырғыш механизмдерін анықтау үшін үздіксіз зерттеулерді қажет етеді.

Түйінді сөздер: жалпақ жасушалы карцинома, оңеш аденокарциномасы, эпидемиология, қауіп факторлары, оңеш обырының генетикасы.

ABSTRACT
INVESTIGATION OF ESOPHAGEAL CANCER SUBTYPES, EPIDEMIOLOGICAL TRENDS, AND ASSOCIATED RISK FACTORS: A LITERATURE REVIEW

A.B. Tulyaeva¹, M.A. Aitmagambetova¹, V.V. Begunov¹, N.M. Abdinagieva¹, M.B. Zhanbyrova¹, G.S. Nazarbekova¹, B.Sh. Kuatova¹, A.E. Izturganova¹

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University NJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Esophageal cancers represent a significant public health and health problem in many parts of the world. Esophageal cancer development is a multifactorial process associated with various risk factors. Many studies have been identified that have examined various etiologic factors, including genetics, diet, infections, oral health, and underlying diseases.

This brief review aims to provide a comprehensive survey of cancer epidemiology and a thorough assessment of established and suspected risk factors associated with esophageal cancer by distinct histological subtypes.

The purpose was to study the relationship between risk factors and genetic susceptibility in the development of esophageal cancer, with particular emphasis on two distinct histopathological subtypes.

Methods: The literature review included a search for scientific publications in the following databases: PubMed, Medline, and Cochrane Lab, using the scientific search engine Google Scholar. The search depth was 10 years.

The literature review included epidemiology studies describing and assessing the strength of the relationship between risk factors for esophageal cancer. The review included all studies only among adults, publications in English, as well as publications with clearly formulated conclusions;

The exclusion criteria were case series, case reports, editorials, and conference abstracts. Out of 462 sources found, 45 were included in the analysis.

Results: Studies show that several factors increase susceptibility to esophageal cancer, including tobacco use, excessive alcohol consumption, opioid abuse, hot food and beverage consumption, gastroesophageal reflux disease, obesity, gastric atrophy, poor oral hygiene, changes in esophageal microbiota, suboptimal diets, viral and bacterial infections, and others. In addition, mutational profiles of esophageal cancer cells have revealed frequent mutations in specific genes, including TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, and NOTCH.

Conclusion: The pathogenesis of squamous cell carcinoma cancer exhibits multifactorial properties, with multiple recognized risk factors contributing to its occurrence. In contrast, the etiology of adenocarcinoma esophageal cancer remains relatively unknown, requiring ongoing research efforts to elucidate its fundamental causal mechanisms.

Keywords: squamous cell carcinoma, esophageal adenocarcinoma, epidemiology, risk factors, genetics of esophageal cancer.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б., Бегунов В.В.; научный дизайн – Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б., Бегунов В.В.; исполнение заявленного научного исследования – Туляева А.Б., Айтмагамбетова М.А., Бегунов В.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Абдинагеева Н. М., Жанбырова М.Б., Назарбекова Г.С., Куатова Б.Ш., Izturganova A.E.

Сведения об авторах:

Туляева А.Б. – PhD, ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77016599861, e-mail: dekart_85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7149-0121;

Айтмагамбетова М.А. (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77026780057, e-mail: inzhumarzhan90@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0346-5829;

Бегунов В.В. – Ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77013317177, e-mail: v-begunov@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0009-3684-2698;

Абдинагеева Н.М. – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77086968298, e-mail: naz_91.09@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-0548-3602;

Жанбырова М.Б. – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77788041608, e-mail: bekbolatovna.96@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-8102-3262;

Назарбекова Г.С. – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77711838767, e-mail: nzgl.1993@icloud.com, ORCID ID: 0009-0000-4686-2093;

Кuatova Б.Ш. – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77761809696, e-mail: balgyn.k@bk.ru, ORCID ID: 0009-0005-7755-353X;

Izturganova A.E. – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77015921137, e-mail: arai.i_93@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-8358-3612.

Адрес для корреспонденции: Айтмагамбетова М.А., НАО "ЗКМУ им. М. Оспанова", ул. Маресьева 68, Актобе 030019, Республика Казахстан.