DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-99-111
УДК: 616.329-006.6-084-036.2

Для цитирования: *Заридзе Д.Г.* Эпидемиология и профилактика рака пищевода. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 99–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-99-111
For citation: *Zaridze D.G.* Epidemiology and prevention of esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 99–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-99-111

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА ПИЩЕВОДА

Д.Г. Заридзе

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Аннотация

Цель исследования – анализ заболеваемости и смертности от рака пищевода (РП) в мире и России; обзор литературы, посвященной этиологии и факторам риска РП. **Материал и методы.** Использованы базы данных GLOBOCAN, «Рак на пяти континентах» и справочники МНИОИ им. П.А. Герцена по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований и состоянию онкологической помощи в России; проведен систематический поиск опубликованных работ в базах данных PubMed и Cochrane Library. **Результаты.** Для РП характерна выраженная географическая вариабельность в заболеваемости. Высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в странах Южной и Юго-Восточной Азии, низкие – в Европе и Северной Америке. В России заболеваемость РП низкая. Однако в некоторых регионах этот показатель в 2 раза превышает общероссийский. В мире 85 % случаев РП имеют гистологическое строение плоскоклеточного рака (ПКР) и 14 % – аденокарциномы (АК). Плоскоклеточный РП встречается чаще в странах Восточной, Южной и Центральной Азии, АК превалирует в странах Северной Америки, Западной и Северной Европы. Заболеваемость от ПКР снижается, а заболеваемость АК растет. Доказанные факторы риска ПКР – курение, потребление алкоголя, горячего чая, опия, экспозиция к дыму горения биомассы (дров) в помещении, недостаток в диете овощей и фруктов. Основной фактор риска АК – избыточная масса тела. Риск АК повышен у лиц с диагнозом гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и эзофагита Барретта (ЭБ). Идентифицированы соматические мутационные сигнатуры – результат экспозиции к основным факторам риска РП: табачному дыму, потреблению алкоголя, опия. Выявлены мутации, вызванные ферментами семейства APOBEC. Профилактические меры, направленные на снижение распространенности перечисленных факторов риска ПКР, уже привели к снижению заболеваемости ПКР. Однако сохраняется необходимость продолжения активной профилактической работы, с учетом региональных особенностей. Профилактика АК, которая должна включать контроль избыточного веса, своевременную диагностику и лечение ГЭР и ЭБ, пока не очень эффективна. **Заключение**. Перечисленные факторы и связанные с ними сигнатуры не объясняют выраженную географическую вариабельность в заболеваемости РП. Для поиска неизвестных канцерогенных факторов с не мутационным, а эпигенетическим механизмом действия рекомендовано проведение дальнейших молекулярно-эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, аденокарцинома, эпидемиология, профилактика, факторы риска, мутационные сигнатуры.

EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF ESOPHAGEAL CANCER

D.G. Zaridze

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Заридзе Давид Георгиевич, dgzaridze@rcs-pror.org

Abstract

The aim of the study is to analyze incidence and mortality of esophageal cancer (EC) in the world and Russia; conduct a systematic review of literature of EC causes. **Material and Methods.** GLOBOCAN, Cancer Incidence in Five Continents and the Annual Directories of Cancer Incidence and Mortality in Russia (MNIOI P.A. Hertsen) were used; a systematic search of the published papers on EC risk factors was carried out in the PubMed and Cochrane Library databases. **Results.** EC is characterized by pronounced geographic variability in incidence. High incidence is noted in China, Mongolia, Iran. In Russia incidence of EC is low. In some regions, however, incidence is twice as high as in Russia overall. In the world, 85 % of EC cases have the histological structure of squamous cell carcinoma (SCC) and 14 % – adenocarcinoma (AC). SCC is more common in the countries of East, South and Central Asia, AC prevails in countries of North America, Western and Northern Europe. The incidence of SCC is decreasing, while incidence of AC is increasing. The main risk factors for SCC are smoking, consumption of alcohol, hot tea, opium, exposure to indoor biomass (wood) smoke, and dietary deficiency in vitamins and minerals. The main risk factor for AK is overweight. The risk of AC is increased in people with Gastro–Eesophageal Reflux (GER) and Barrettes Esophagus (BE). Molecular signatures caused by EC risk factors have been identified, including mutations, associated with tobacco smoking, alcohol consumption and opium use. Mutations caused by enzymes of the APOBEC family have also been discovered. Preventive measures aimed at reducing the prevalence of SCC risk factors, in particular, control of tobacco smoking, consumption of alcohol, diet modification have already led to a decrease in the incidence of EC. However, there remains a need to continue active preventive work, taking into account regional patterns. Prevention of AK, which should include control of excess weight, timely diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux GER and BE, is not yet very effective. **Conclusion.** The described risk factors and associated mutational signatures do not explain the pronounced geographic variability in EC incidence. Further studies are needed to search for unknown carcinogenic factors with a non-mutational, but epigenetic mechanism of action.

Key words: squamous cell cancer, adenocarcinoma, epidemiology, prevention, risk factors, mutational signatures.

Введение

Рак пищевода (РП) относится к злокачественным новообразованиям (ЗНО) с неблагоприятным прогнозом. Общая популяционная 5-летняя выживаемость больных РП варьирует в пределах 5–20 %. Показатели выживаемости не претерпели значительных изменений в результате внедрения инновационных методов хирургического лечения, лекарственной и лучевой терапии. Идентифицированы факторы риска РП, однако они не объясняют выраженную географическую вариабельность в заболеваемости РП. Тем не менее научно обоснованная профилактика остается основным направлением для снижения заболеваемости и смертности от РП.

В представленном обзоре проведен анализ статистических данных по заболеваемости и смертности от плоскоклеточного рака (ПКР) и аденокарциномы (АК) пищевода в мире и России, динамики этих показателей, опубликованных литературных источников, посвященных дескриптивной эпидемиологии, факторам риска и их распространенности, особенностям мутационного профиля РП и методам первичной профилактики и скрининга РП.

Дескриптивная эпидемиология

РП занимает 11-е место в структуре заболеваемости и 7-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире. В 2022 г. зарегистрировано 511 054 новых случая РП, что составляет 2,6 % от всех диагностированных ЗНО, и 445 391 случай смерти, или 4,6 % от всех умерших от ЗНО. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (СПЗ) и смертности (СПС) РП составляют 5,0 и 4,3 на 100 000 населения соответственно. РП чаще встречается у мужчин (365 225), чем у женщин (145 829). Число заболевших и число умерших в 2,5 раза выше у мужчин, чем у женщин [1, 2].

Для РП характерна выраженная географическая вариабельность в заболеваемости и смертности. Самая высокая заболеваемость отмечена в ряде регионов Восточной и Центральной Азии, в частности, в некоторых регионах Китая, Монголии, Ирана и других стран так называемого Каспийского пояса, а именно: в районах Туркменистана и Казахстана, прилегающих к Каспийскому морю, и в Южной Африке. В Азии зарегистрировано 74,9 % всех случаев РП, в Европе – 10,5 %, Африке – 5,9 %, Северной Америке – 4,3 %, Южной Америке – 4 %. Почти половина всех случаев РП диагностирована в Китае – 43,8 % [1, 2].

В некоторых китайских регионах отмечаются самые высокие показатели заболеваемости РП в мире. Первое и второе места среди мужчин с СПЗ – 95,1 и 91,7 занимают два китайских округа – Цысянь и Яньтин; у женщин также китайские канцер-регистры занимают первые 3 места в мире с СПЗ – 58,2 (Яньтин), 55,9 (Цысянь) и 47,0 (Ланчжун). Последующие ранговые места, со значительным отрывом, у индийских, южноафриканских и иранских регистров (рис. 1, 2) [1, 2].

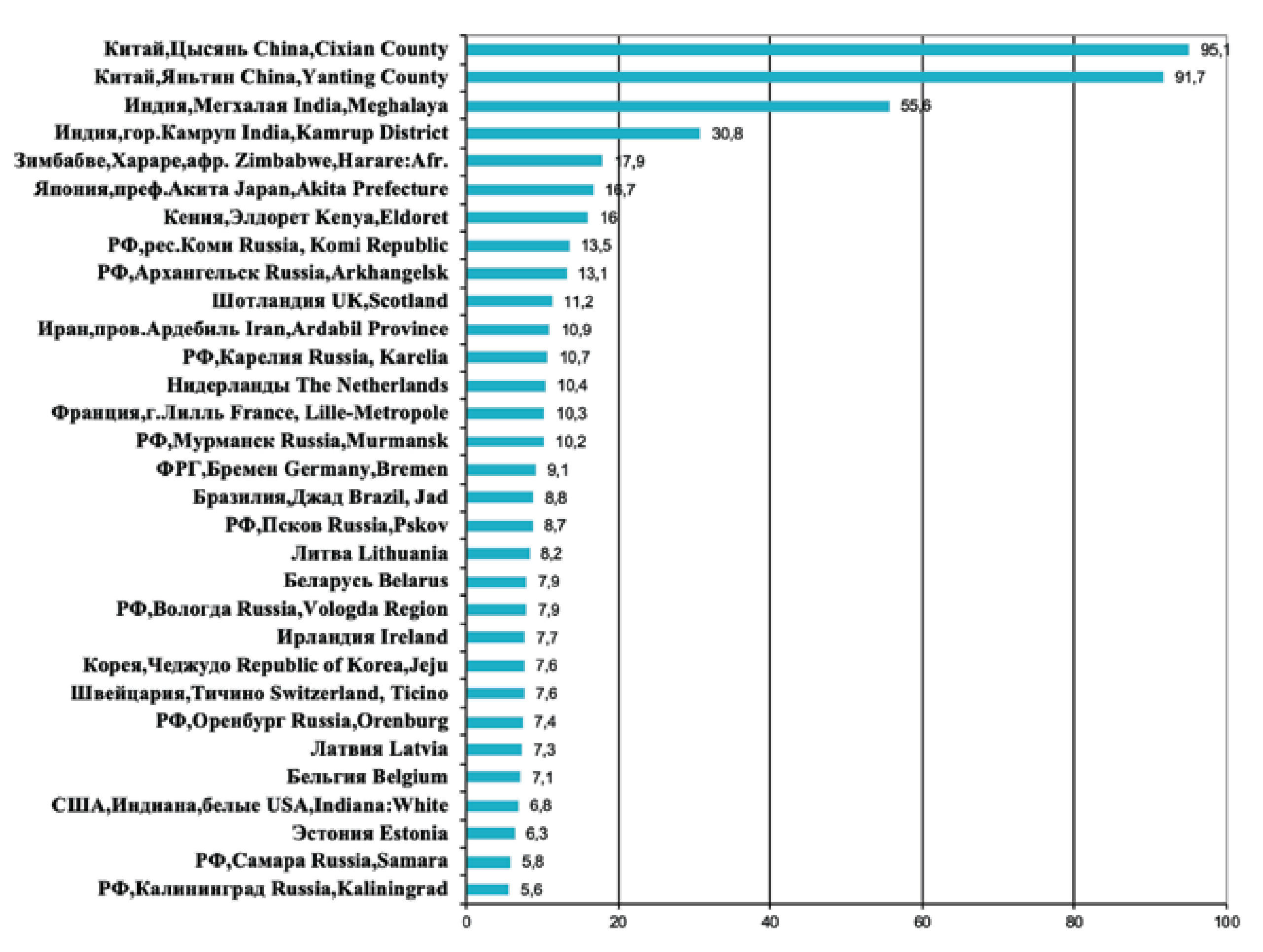

Рис. 1. Регионы мира с наибольшей заболеваемостью раком пищевода у мужчин (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным из Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII, 2023) [2]
Fig. 1. Regions of the world with the highest incidence of esophageal cancer in men (age-standardized (world) incidence (per 100 000). According to Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII, 2023) [2]

Мировая статистика смертности представлена странами, а не административными регионами внутри стран, как это было показано выше. На рис. 3 представлены заболеваемость и смертность от РП в странах мира. Очень высокие показатели зарегистрированы в Малави, Бангладеш, Монголии, ряде африканских стран и Китае. Показатели заболеваемости и смертности от РП практически одинаковы. Из общей картины выпадает Япония, где заболеваемость РП значительно выше, чем смертность. Этот феномен можно объяснить проведением в Японии скрининга РП, в результате которого растет заболеваемость и снижается смертность.

Гистологическое строение РП в большинстве случаев в мире соответствует ПКР – 85 % случаев и 14 % случаев АК. ПКР встречается чаще в странах Восточной, Южной и Центральной Азии, в то время как АК превалирует в Австралии, Канаде, США, в странах Северной и Западной Европы [3]. Преобладание ПКР над АК наиболее выражено в Китае и других регионах очень высокого риска. Например, в округе Цысянь ПКР составляет 98 %. Аналогичная картина наблюдается в других регистрах с высокой заболеваемостью. В Индии частота ПКР среди мужчин составляет 96–98 %, в Японии ПКР диагностируется в 91–94 %. ПКР все еще преобладает среди мужского населения в странах Южной Европы: во Франции и Италии ПКР составляет от 65 до 70 %. В Восточной Европе также превалирует ПКР. В Польше он составил 85 %, а АК – 9 %; в Словакии – в 81 % случаев диагностируется ПКР, а АК – в 13 %. В то же время в Северной Европе соотношение этих двух гистологических форм среди мужчин меняется в сторону преобладания АК. Например, в Нидерландах АК составляет 70,4 %, а ПКР – 24 %. В Норвегии АК – 64 % и ПКР – 32 %. В США среди белого населения преобладает АК, а среди афроамериканцев – ПКР. Так, по статистическим данным SEER, которая включает результаты 18 канцер-регистров США, среди белых мужчин частота АК составляет 74 %, а ПКР – 20 %; а у чернокожих мужчин больше ПКР, чем АК, – 79 и 17 % соответственно. Отношение частоты двух наиболее частых гистотипов РП среди

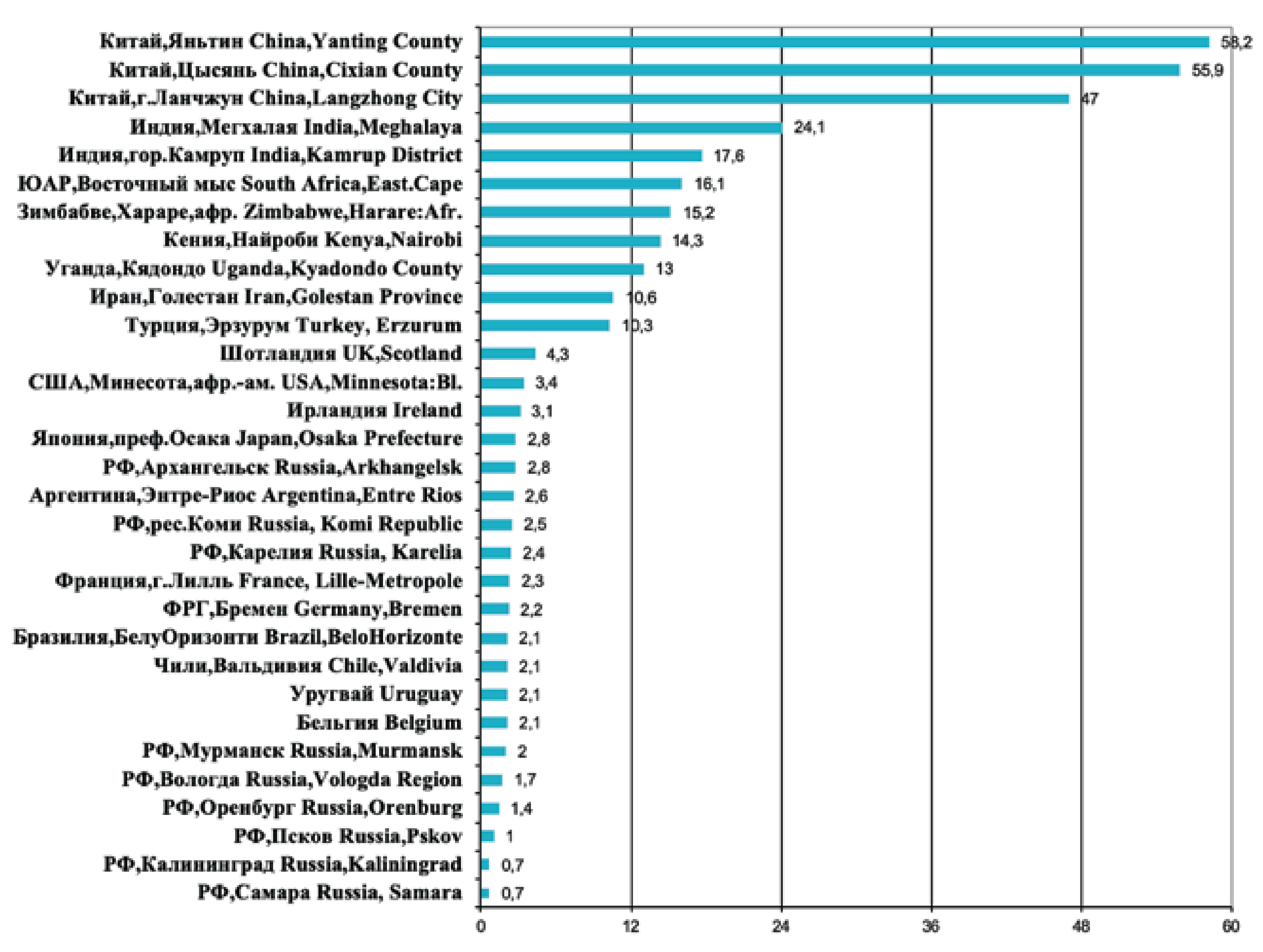

Рис. 2. Регионы мира с наибольшей заболеваемостью раком пищевода у женщин (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным из Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII, 2023) [2]
Fig. 2. Regions of the world with the highest incidence of esophageal cancer in women (age-standardized (world) incidence (per 100 000). According to Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII, 2023) [2]

женщин практически повторяет представленные данные у мужчин [4].

Анализ динамики заболеваемости, основанный не на административном делении мира, а на географических регионах, показал, что с 1990 по 2017 г. суммарный (все регионы) средний годовой процент изменения (СГПИ) СПЗ для обоих полов составил -1,21 %. Заболеваемость снизилась за счет женщин. У мужчин заболеваемость практически не изменилась. Наибольшее снижение отмечается в регионах с высокой заболеваемостью, а именно в Центральной Азии (-3,28 %) и Восточной Азии (-2 %). В Европе СГПИ варьирует от -0,35 % в Западной Европе до -0,89 % в Восточной Европе. Снижение смертности от РП в мире коррелирует с темпами снижения заболеваемости. Так, СГПИ смертности в мире у мужчин составил -1,30 %, а у женщин – -2,23 %. Наиболее высокие темпы снижения смертности отмечены в регионах с высокой заболеваемостью в Центральной Азии (-3,23 %) и Восточной Азии (-2,54 %). Темпы снижения смертности в Европе отражают темпы снижения заболеваемости [4–6].

Заболеваемость и смертность от АК, в отличие от ПКР, растет. Так, например, в США среди мужчин на фоне снижения заболеваемости ПКР растет заболеваемость АК. Причем такой тренд отмечен как у белых, так и темнокожих мужчин. У белых мужчин виден перекрест кривых АК и ПКР в 1990-х гг., что привело к изменению отношения АК к ПКР в пользу первой гистологической формы. Прогнозируется, что к 2040 г. количество диагностируемых в год случаев рака пищевода вырастет до 957 000, из которых АК составит 141 300, а ПКР – 806 000 случаев [4, 6].

В России в 2023 г. РП заболели 7 979 человек (6 124 мужчины и 1 855 женщин) и умерли 6 606 больных (5 131 мужчина и 1 475 женщин). СПЗ составляют 5,6 и 1,1, а СПС – 4,7 и 0,8 для мужчин и женщин соответственно. В некоторых регионах России, например, в Архангельской области (13,3), в республиках Бурятия (11,9), Коми (10,9), Удмуртия (9,4) заболеваемость у мужчин высокая и в 2 раза превышает показатель заболеваемости по России в целом. У женщин самые высокие по-

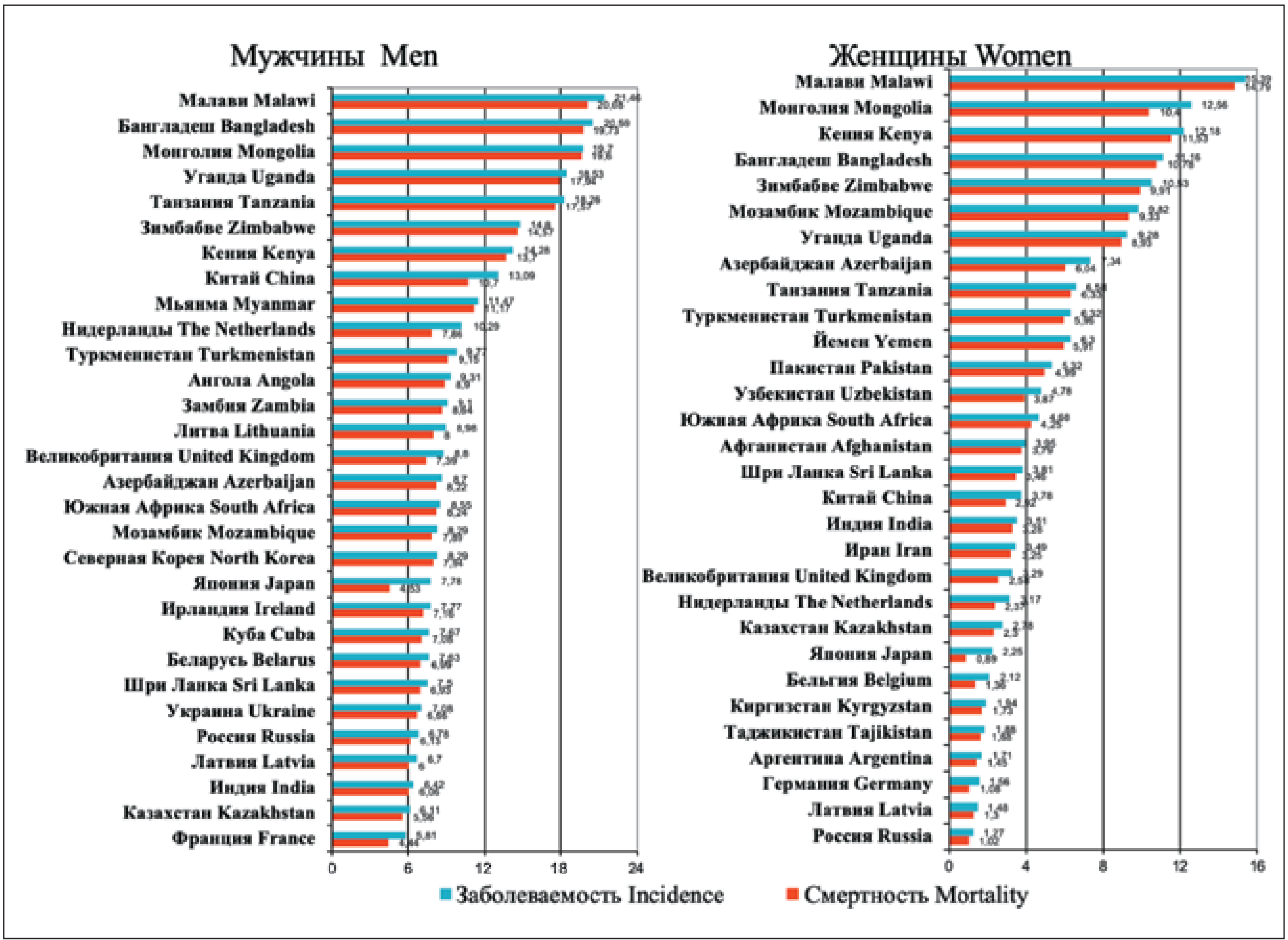

Рис. 3. Заболеваемость и смертность от рака пищевода в мире (по данным из GLOBOCAN 2022, IARC) [1]
Fig. 3. Incidence and mortality from esophageal cancer in the world (according to GLOBOCAN 2022, IARC) [1]

казатели отмечены в Ямало-Ненецком автономном округе и Архангельской области (рис. 4) [7]. При ранжировании показателей заболеваемости были исключены регионы с количеством заболевших менее 10.

Корреляцию между заболеваемостью и смертностью можно продемонстрировать на примере России, т.к. мы можем сравнить региональную заболеваемость с региональной смертностью (рис. 4) за один и тот же год. В большинстве регионов соотношение заболеваемости к смертности близко к единице. В нескольких регионах регистрируемая заболеваемость ниже смертности. Этот факт указывает на недоучет при жизни больных РП.

Популяционные данные о заболеваемости АК и ПКР в России, к сожалению, ограничены 9 канцер-регистрами, которые представлены в статистическом справочнике Международного агентства по изучению рака (МАИР) «Cancer Incidence in Five Continents (CI5)» [2]. Например, в Архангельской области доля ПКР у мужчин составляет 79 %, АК – 16 %. В Самарской области доля ПКР также 79 %, АК – 14 %. В Республике Карелия заболеваемость ПКР составляет 85 %, АК – 15 %. Заболеваемость РП среди женщин в данных регионах очень низкая. В Карелии ПКР – 81 %, АК – 19 %. В Архангельской области ПКР составляет 83 %, АК – 13 %. Эти показатели сравнимы с соответствующими данными в странах Восточной Европы, представленными в CI 5 [2]. Тем не менее в России, скорее всего, имеет место недоучет случаев АК, который можно объяснить отнесением опухолей, расположенных в гастроэзофагеальной зоне, к кардиальному раку желудка, без учета локализации по отношению к Z-линии. В результате, наряду с недоучетом АК, образуется и дефицит РП, который, как было сказано выше, диагностируется и регистрируется как рак желудка. Необходимо отметить, что, согласно статьям, опубликованным за последние годы, число АК в странах Восточной Европы значительно выросло. Например, в Венгрии, по госпитальным данным, АК составляет 25–35 % от всех случаев РП, и доля АК по сравнению с ПКР значительно выросла с 1990 до 2019 г. [8].

На рис. 5 представлена динамика заболеваемости (СПЗ) в России. У мужчин СПЗ снизился с 8,8 в 1993 г. до 5,6 в 2023 г.; у женщин за этот же период заболеваемость снизилась с 1,6 до 0,91 в 2013 г. Однако за период с 2013 до 2023 г. заболе-

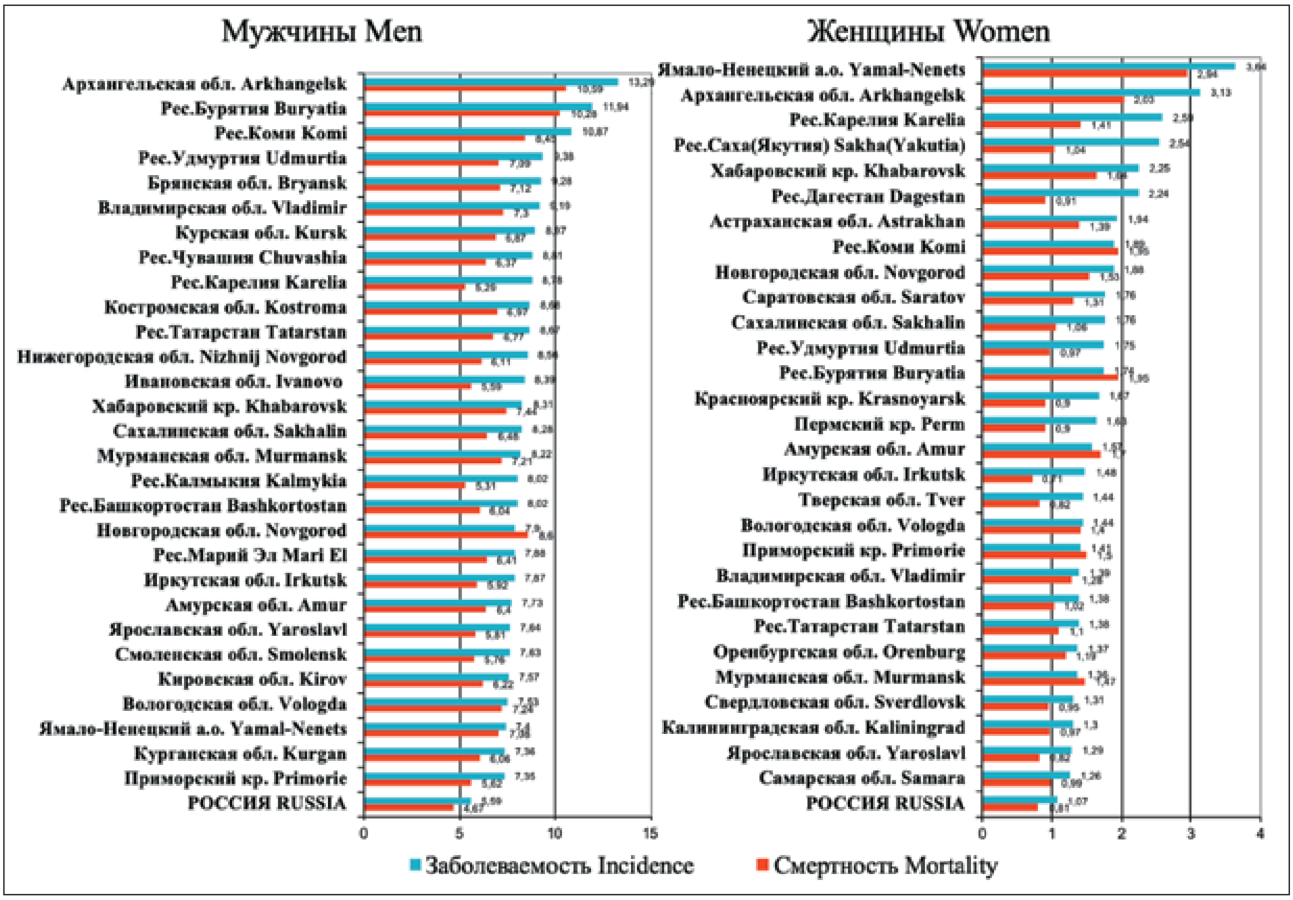

Рис. 4. Регионы России с наибольшей заболеваемостью раком пищевода в 2023 г. (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным из: Каприн А.Д. с соавт., 2024 г.) [7]
Fig. 4. Regions of Russia with the highest incidence of esophageal cancer in 2023 (age-standardized (world) incidence (per 100 000). According to Kaprin A.D. et al., 2024) [7]

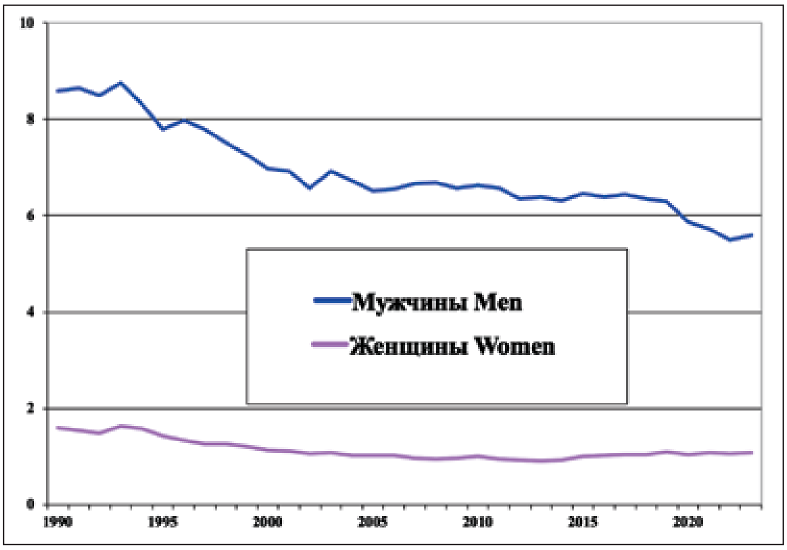

Рис. 5. Динамика заболеваемости раком пищевода в России (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным Национального канцер-регистра МНИОИ им. П.А. Герцена).
Примечание: рисунок выполнен автором
Fig. 5. Time-trends in incidence of esophageal cancer in Russia (age-standardized (world) incidence (per 100 000). According to the National cancer registry of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute).
Note: created by the author

ваемость незначительно выросла [9]. Смертность мужчин от РП, достигнув максимального СПС в 1965 г. (13,9), резко снизилась до 7,7 в 1981 г., затем показатель незначительно вырос и достиг в 1993 г. 8,7. Далее мы наблюдаем резкое снижение смертности: СПС в 2023 г. снизился до 4,7. У женщин СПС упал с 5,4 в 1965 г. до 0,8 в 2023 г. Снижение смертности зарегистрировано и в других странах, представленных GloboCan [1], – Франции, Венгрии, Великобритании, Японии (рис. 6).

Пятилетняя выживаемость больных РП остается низкой. В развитых странах в среднем этот показатель составляет 15–20 %. В развивающихся странах, в которых до 80 % случаев РП, – пяти-

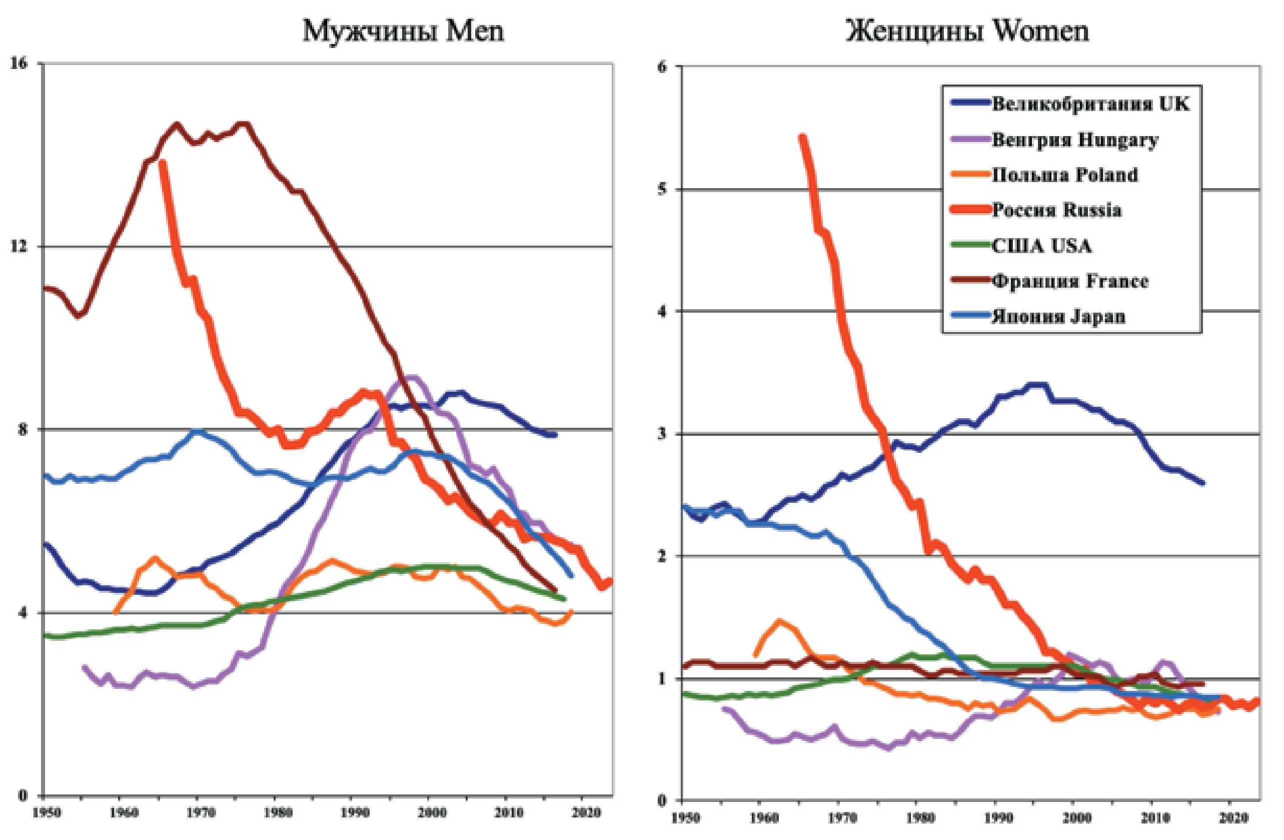

Рис. 6. Динамика смертности от рака пищевода в некоторых странах (стандартизованные по возрасту показатели на 100 000 населения, по данным из GLOBOCAN 2022, IARC) [1]
Fig. 6. Time-trends of esophageal cancer mortality in selected countries. (Age-standardized (world) mortality (per 100 000). According to GLOBOCAN 2022, IARC) [1]

летняя выживаемость очень низкая, в среднем 5 %. Самая высокая пятилетняя выживаемость больных, диагностированных в 2010–2014 гг., зарегистрирована в Японии – 36 %. Как и при других формах рака, выживаемость больных с ранними стадиями РП достигает 80–90 %. Это в большей степени касается опухолей, выявленных при эндоскопическом скрининге в странах высокого риска РП. В США, по данным SEER, пятилетняя выживаемость больных РП составляет 20 %, с локализованным РП – 46 %, с регионарным распространением – 26 %, с отдаленными метастазами – 5 % [10]. В Англии статистика выживаемости больных РП, диагностированных в 2013–2017 гг., представлена по стадиям: I стадия – 55 % и более, II стадия – 30 %, III–IV стадии – статистика пятилетней выживаемости отсутствует ввиду того, что количество больных РП, живущих больше 5 лет, незначительное [11].

В России РП диагностируется на I стадии в 9,4 %, II стадии – в 29,0 %, III – в 28 % и IV стадии – в 32,7 % [12]. Пятилетняя выживаемость в 2010–2014 гг. в Северо-Западном регионе составила 9 % [13]. Однолетняя выживаемость в том же регионе России – 31 % [14]. Очень высока летальность на 1-м году жизни после установления диагноза РП, которая по РФ в целом составляет 51,5 %. Однако в некоторых регионах этот показатель превышает 70 %, в Амурской области он равен 71,7 %, в Магаданской области – 75,4 %, в Курганской области – 72,0 % [12].

Факторы риска

Курение и алкоголь

Этиология РП имеет региональные особенности, а также зависит от локализации в пищеводе и гистологического типа опухоли. Основными факторами риска ПКР в развитых странах являются курение табака и потребление алкогольных напитков [15, 16]. Табачный дым содержит десятки канцерогенных веществ, включая полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), нитрозо(а)амины, гетероциклические амины и т.д., контакт с которыми вызывает мутации в клеточных генах слизистой оболочки пищевода, а затем и их малигнизацию [15]. Причинная связь между курением и ПКР показана практически во всех когортных эпидемиологических исследованиях: в когорте британских врачей, американских ветеранов войны, американского противоракового общества. Результаты, подтверждающие канцерогенность курения для пищевода, получены и в исследованиях случай-контроль, проведенных практически на всех континентах. Отмечена достоверная связь между интенсивностью и длительностью курения и риском РП. Отказ от курения приводит к снижению риска РП. Так, у бросивших курить более 10 лет назад относительный риск (ОР) в 3 раза ниже, чем у лиц, которые продолжают курить. У бросивших курить более 20 лет назад ОР практически равен риску никогда не куривших. Кумулятивный риск РП снижается на 60 % у курильщиков, бросивших курить в 30 лет, и на 50 % у курильщиков, отказавшихся от курения в 50 лет. Риск РП повышен не только у курильщиков сигарет, но, в меньшей степени, и у курильщиков сигар и трубки. У курильщиков сигар риск РП повышен в 4 раза, а трубки – в 8–9 раз [17].

Исследования, проведенные в России, а также в других странах Восточной и Центральной Европы, показали, что риск ПКР повышен в 7,5 раз (ОР=7,4; 95 % ДИ 4,0–13,8) у лиц, которые курили к моменту опроса. Риск был ниже у лиц, бросивших курить (ОР=2,4; 95 % ДИ 1,2–4,9). Величина относительного риска зависит от количества сигарет, выкуриваемых в день (р для тренда 0,01), и от длительности курения (р для тренда 0,01). Отказ от курения приводит к снижению риска. Достоверное снижение риска отмечается через 10–19 лет после отказа от курения (ОР=0,3; 95 % ДИ 0,13–0,72). Однако недостоверное снижение риска наблюдается уже через 2–4 года после отказа от курения (ОР=0,3; 95 % ДИ 0,09–1,2) [18].

Потребление алкоголя является канцерогенным для человека и представляет собой доказанный фактор риска ПКР, с выраженным доза-зависимым эффектом [16]. Канцерогенный эффект алкогольных напитков реализуется ацетилальдегидом, метаболитом этанола, который является доказанным канцерогеном для человека (группа 1 по классификации МАИР) [16]. Эффект воздействия курения и потребления алкоголя на риск РП имеет мультипликативный характер (p<0,01). По сравнению с лицами, курившими менее 9 сигарет и выпивавшими в день менее 40 г 40 % спиртного напитка, у мужчин, которые в день выкуривали более 30 сигарет и выпивали более 121 г водки или другого 40 % алкогольного напитка, риск повышен в 150 раз [17].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в России и в странах Центральной и Восточной Европы, показало, что риск ПКР достоверно повышен у лиц, выпивавших в неделю 1–139 г этанола в виде водки, пива или вина (ОР=3,1; 95 % ДИ 1,1–8,6). Риск растет с увеличением количества потребляемого этанола (р для тренда <0,01) и достигает 9,8 (95 % ДИ 3,1–31,0) для лиц, выпивающих >420 г этанола в неделю. Тип алкогольного напитка (водка, пиво, вино) не влияет на риск [18].

Избыточный вес

В этиологии АК кардиального отдела пищевода, наряду с курением и алкоголем, доминирующую роль играют избыточный вес и ожирение. Избыточный вес, особенно центральное (висцеральное) ожирение, является наиболее значительным фактором риска как эзофагита Барретта (ЭБ), так и АК. Ожирение повышает риск гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) за счет увеличения внутрибрюшного давления, являясь в то же время компонентом метаболического синдрома, способствующего развитию ЭБ [19, 20].

Питание

Высокий риск РП связан с дефицитом в структуре питания овощей и фруктов, а соответственно, недостаточностью некоторых витаминов и других микроэлементов. Метаанализы, проведенные двумя группами исследователей, которые включали 32 исследования ПКР и 12 исследований АК, показали достоверное снижение риска ПКР на 45 % и на 25 % АК у людей с повышенным потреблением овощей и фруктов, по сравнению с пониженным их потреблением [21]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в западных странах, показано, что риск АК повышен у лиц с высоким потреблением красного мяса и с недостатком потребления овощей и фруктов [22]. На основании описательных эпидемиологических исследований и наблюдаемых временных тенденций в заболеваемости РП можно заключить, что полноценное питание, с адекватным содержанием всех ингредиентов, особенно овощей и фруктов, приведет, а, точнее, уже привело к снижению распространенности РП практически во всех регионах мира.

Потребление горячего чая

Получены убедительные данные, что потребление очень горячего зеленого чая – причина высокой заболеваемости РП в Иране и Китае. В то же время зеленый чай, скорее, полезен, т.к. в нем содержатся в большом количестве флавоноиды, изоцианиты, фенолы и другие вещества, которые в эксперименте ингибируют развитие РП. Канцерогенный эффект связан с термическим повреждением слизистой оболочки пищевода, приводящим к хроническому воспалению, эзофагиту [23].

Опий

Несколько исследований, проведенных в регионе высокого риска в Иране, доказали связь потребления опия с РП [24]. Это, в первую очередь, крупное проспективное когортное исследование, проведенное совместно с МАИР в Голестане (Иран), которое включало 50 000 здоровых мужчин и женщин в возрасте 40–75 лет. Через 10 лет наблюдения в когорте диагностировано 1 833 случая рака, из них 342 случая – РП. Потребление опия, независимо от типа потребления, было связано со значимым повышением риска развития всех форм рака (ОР=1,40; 95 % ДИ 1,24–1,58), ЗНО дыхательной и пищеварительной системы, в том числе и РП (ОР=1,38; 95 % ДИ 1,06–1,80). Доза-зависимый повышенный риск РП был связан с курением опия (ОР 1,79; 95 % ДИ 1,32–2,86, p=0,0046), но не с приемом его перорально. Дым и пиролизат, который образуется при курении опия, содержат десятки мутагенных и канцерогенных веществ, включая ПАУ, ароматические амины, нитрозо(а) амины и т.д. Эти вещества, поступая в организм через дыхательный или пищеварительный тракт, приводят к мутациям в клеточных генах и малигнизации клеток. Кроме того, они могут способствовать промоции опухолевого роста, активируя ангиогенез и неоваскуляризацию опухоли.

Загрязнение воздуха помещений

Использование биомассы (дров) для обогрева помещения и приготовления пищи повышает риск РП. Опубликованы результаты эпидемиологического исследования, проведенного МАИР в Голестане (Иран), о влиянии на риск РП дыма от горения биомассы (дров) и керосина. Относительный риск РП был повышен у лиц, проживающих в домах, в которых дрова и керосин использовались как для отопления помещения, так и для приготовления пищи, по сравнению с применением газа для этих же целей. Риск РП был достоверно повышен у лиц, использующих дрова (ОР=1,89; 95 % ДИ 1,02–3,50) и керосин (ОР=1,82; 95 % ДИ 1,10–3,10), по сравнению с газом. Учитывая, что 40 % населения мира в домашних целях все еще используют дрова и керосин и что дым, образующийся в результате их горения, содержит такие канцерогенные вещества, как ПАУ, бензидин, формальдегид, значение этого фактора для профилактики РП трудно переоценить [25].

Вирус папилломы человека (ВПЧ)

Роль ВПЧ в этиологии РП окончательно не доказана. Однако, учитывая то, что ВПЧ – признанный этиологический фактор рака полости рта и глотки, его роль в развитии РП нельзя исключить. Большинство исследований, посвященных этой проблеме, проведено в Китае, в регионах как высокого, так и умеренного риска. Практически все исследования показали значимую связь между инфекцией ВПЧ и риском РП, с 2- и 3-кратным повышенным риском РП [26].

Наследственность

Описаны семейные формы АК, для которых характерно наличие двух и более кровных родственников с диагнозом АК, а также кластеры ГЭР и ЭБ в этих семьях. Подтверждением гипотезы о наследственном характере этих семейных кластеров является ранний возраст пациентов. Причиной развития наследственных форм ЗНО являются герминальные мутации с высокой пенетрацией. Один из наиболее распространенных генетических синдромов связан с мутацией гена *APC*. Этот синдром характеризуется очень высоким риском развития семейного полипоза и рака толстой кишки. АК крайне редко, но тем не менее бывают компонентом этого генетического синдрома. ГЭР, ЭБ и АК пищевода также описаны у больных с синдромами Гарднера и Линча, которые развиваются в результате мутации генов *APC* и *MMR*. Описаны случаи ГЭР и ЭБ у больных семейным полипозом толстой кишки, а у 3–5 % больных АК отмечены соматические мутации *MMR,* гена, наследственная мутация которого ассоциирована с синдромом Линча. Для подтверждения наследственного компонента в этиологии АК необходимы новые более убедительные данные как по генам-кандидатам, так и, возможно, новым генам [27].

Мутационные сигнатуры факторов риска РП

Характерной чертой РП является значительная региональная вариабельность в заболеваемости; разница между регионами высокого и низкого риска более чем стократная. Однако этот феномен нельзя полностью объяснить влиянием известных факторов риска, включая факторы образа жизни и окружающей среды. Высказывалось предположение, что причина географической вариабельности РП – неизвестные ныне воздействия, идентификация которых наряду с эпидемиологическими исследованиями требует применения инновационных методов. В частности, определения мутационных отпечатков пальцев (сигнатур) неизвестного генеза. Для идентификации неизвестных мутационных сигнатур и связанных с ними канцерогенных (мутагенных) воздействий, приводящих к развитию РП и ответственных за межрегиональные вариации в заболеваемости РП, в рамках международной программы «Mutograph» изучен мутационный профиль 552 случаев ПКР из 8 стран, с разным уровнем заболеваемости РП. Идентифицированы известные мутации, результат экспозиции к табачному дыму, алкоголю, опию. В частности, сигнатура DBS (double base substitution – замена двух оснований) 2 ($p=3,2\times10^{-5}$) и ID3 (indel delition – инсерция-делеция последовательности ДНК) (p=0,017) ассоциированы с курением у больных ПКР. Выявлена также связь курения с мутацией SBS (single base substitution – замена одного основания) 2 88I и SBS4 ($p=9,8\times10^{-6}$). Потребление алкоголя связано с повышенной частотой сигнатур SBS16 и ID11 ($p=1,8\times10^{-3}$, p=0,036). Эти сигнатуры встречались эксклюзивно у пьющих индивидов и в регионах с низкой заболеваемостью РП, где потребление алкоголя – основной фактор риска. Потребление опия в иранской когорте ассоциировалось с сигнатурой SBS288J ($p=9,5\times10^{-5}$), частота которой зависела от длительности его потребления (trend $p=3,6\times10^{-7}$). Выявлены мутации, связанные с активностью (экспрессией) ферментов семейства APOBEC (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptides). APOBEC – каталитические полипептиды-цитозиндезаминазы, участвующие в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Однако некоторые члены семейства APOBEC (APOBEC 3) также могут дезаминировать геном хозяина, что приводит к онкогенным мутациям. Возникающие в результате мутации, в первую очередь, сигнатуры 2 и 13 встречаются во многих типах опухолей и являются наиболее распространенными мутационными признаками рака. Мутагенез, опосредованный APOBEC 3, влияет на эволюцию опухоли посредством модуляции иммунного микроокружения и индукции драйверных мутаций. Триггерами экспрессии APOBEC 3 могут быть как экзогенные, так и эндогенные факторы.

Идентифицировать новые мутационные процессы, связанные с экзогенными воздействиями, ответственные за вариабельность в заболеваемости РП, не удалось. Напротив, мутационный профиль исследованных случаев РП практически одинаков. Однако полученные результаты не исключают существование неизвестных канцерогенных факторов в регионах высокого риска РП с не мутационным, а эпигенетическим механизмом действия [28].

Состояние и гигиена полости рта

Недавно опубликованный метаанализ имеющихся литературных данных показал связь риска РП с частотой чистки зубов: риск в 2 раза повышен у людей, которые редко чистят зубы, по сравнению с теми лицами, которые чистят зубы каждый день. Риск РП также связан с потерей зубов и периодонтитом [29].

Микробиом

Несмотря на то, что исследования о влиянии микробиома полости рта и пищевода на риск РП еще на начальной стадии, уже вырисовываются некоторые тенденции. В частности, показано, что бактериальный состав в полости рта (превалирование граммотрицательных бактерий *Prevotella*) и пищевода (превалирование *Fusobacterium* и *Clostridia*), снижение бактериального многообразия в полости рта и пищевода могут быть связаны с риском развития дисплазии и ПКР [30, 31].

Предрак

Аденокарцинома кардии часто развивается на фоне ЭБ. Метаанализ эпидемиологических исследований, посвященных этой проблеме, выявил выраженную связь между наличием ГЭР и ЭБ с риском развития АК (ОР=4,64; 95 % ДИ 3,28–6,57 и ОР=12,0; 95 % ДИ 7,64–18,7, соответственно). ГЭР, приводящий к забросу в пищевод кислого содержимого желудка, способствует постоянному раздражению и повреждению слизистой оболочки кардии, к ее гиперплазии, метаплазии, дисплазии и к раку *in situ*. Аденокарцинома кардии развивается из диспластических участков [32]. Развитию ПКР пищевода предшествует дисплазия плоского эпителия пищевода, которая чаще всего развивается на фоне хронического эзофагита. Вероятность малигнизации зависит от степени выраженности дисплазии. Наибольший риск развития инвазивного рака связан, естественно, с дисплазией High-grade [33].

Исследования, проведенные в двух регионах Казахстана с высокой заболеваемостью РП, выявили высокую частоту эзофагита (88 и 68 %) на вскрытиях больных, умерших от других причин. Хронический эзофагит был диагностирован у 608 (60 %) из 1 344 мужчин, проживающих в Нарпайском районе Самаркандской области Узбекистана, которым была проведена эзофагоскопия. Дисплазия была обнаружена у 4 % пациентов, прошедших эндоскопию [34]. Высказаны предположения о возможной роли бездымного табака в этиологии РП. В Каракалпакстане (Узбекистан) в регионе с высокой заболеваемостью РП риск эзофагита был достоверно повышен у мужчин, которые начали употреблять нас (оральная форма табака) в возрасте до 23 лет (ОР=1,48) и делали это к моменту опроса более 40 лет (ОР=1,59), чаще 12 раз в день (ОР=1,46). Риск хронического эзофагита, связанный с курением, был также повышен. Наибольший риск был отмечен у мужчин, которые начали курить в возрасте до 20 лет (ОР=2,12; 95 % ДИ 1,30–3,46), курильщиков со стажем более 30 лет (ОР=2,21; 95 % ДИ 1,28–3,83) и выкуривающих наибольшее количество пачек сигарет в год (ОР=2,47; 95 % ДИ 1,34–4,56) [17]. Эндоскопические обследования населения в регионах высокого риска в Китае также выявили высокую распространенность хронического эзофагита – 85 и 66 % соответственно. Повышению риска хронического эзофагита способствовало курение (ОР=1,48), потребление алкоголя (ОР=1,40), наличие ГЭР (ОР=1,75) [35].

Скрининг

Наибольший опыт эндоскопического скрининга накоплен в Китае. В одном из эндемичных регионов Китая 10-летнее наблюдение показало снижение на 33 % показателя кумулятивной смертности в районах, в которых проводился хромоэндоскопический скрининг с применением раствора Люголя, по сравнению с районами, в которых скрининг не проводился. Аналогичные результаты были получены в других крупных ретроспективных исследованиях, в которых оценивалась эффективность скрининга РП на основании сравнения смертности в группе скрининга и контрольной группе. Кумулятивный показатель смертности в группе, в которой проводилась хромоэндоскопия (3 311 человек), был значимо ниже, чем в контрольной группе (3 514 человек). В первой группе в течение 14 лет наблюдения от РП умерли 108 человек, в контрольной группе – 217 человек [36].

Скрининг АК направлен на раннее выявление ЭБ. Американская ассоциация гастроэнтерологов рекомендует проводить эндоскопический скрининг пациентов с симптомами ГЭР и ЭБ со следующими факторами риска: мужской пол, белый цвет кожи, возраст старше 50 лет, ожирение или избыточный вес, курение, семейный анамнез ГЭР и ЭБ. Дальнейшая тактика скрининга, т.е. частоты эндоскопических исследований, зависит от степени выраженности (grade) дисплазии и длины пораженного участка слизистой оболочки пищевода [37].

Химиопрофилактика

Витамины и металлы

Интервенционные исследования по изучению эффекта приема витаминов и металлов, в частности бета-каротина, ретинола, витамина Е, цинка, в разных комбинациях, проведенные в регионах высокого риска РП, не привели к ожидаемым результатам, т.е. к достоверному снижению заболеваемости РП. Из двух исследований влияния приема витаминов на частоту предшествующего раку хронического эзофагита и дисплазий в Китае и Узбекистане только в последнем отмечено недостоверное снижение частоты эзофагитов у лиц, получавших ретинол и витамин Е [38, 39]. Однако в дальнейшем в рандомизированных клинических исследованиях показан достоверный протективный эффект приема фолиевой кислоты (витамин В9) для профилактики ПКР пищевода [40].

Аспирин и ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Аспирин, как известно, обладает выраженным противовоспалительным действием. В ЭБ присутствует воспалительный компонент (ВК), проявляющийся наличием среди характерных для этого заболевания метаплазированных цилиндрических эпителиальных клеток ВК. Ингибиторы протонной помпы, снижая кислотность содержимого желудка, которая попадает в пищевод при регургитации, защищают слизистую оболочку от повреждения, приводящего к воспалению, пролиферации эпителия, а также предотвращают кардинальное изменение микробиома пищевода, которое происходит из-за уничтожения кислотно-чувствительной флоры. При ЭБ ИПП предупреждают клональное размножение измененных клеток.

В описательных эпидемиологических исследованиях показано, что прием аспирина снижает риск РП. В двух когортных эпидемиологических исследованиях, проведенных в США, выявлено значимое снижение риска РП у лиц, принимавших аспирин. В рандомизированном клиническом исследовании высоких доз аспирина и эзомепразола, которое включало 2 557 больных с ЭБ, выявлено, что высокие дозы этих препаратов улучшают прогноз больных с ЭБ, т.е. снижают риск (увеличивают сроки развития) выраженной дисплазии, РП и смерти от РП. Кроме того, прием больших доз ИПП снижает риск (удлиняет время) общей (от всех причин) смертности. Прием аспирина снижает риск (увеличивает время) развития дисплазии High-grade. Ингибиторы протонной помпы снижают вероятность развития ГЭР, главной причины ЭБ. В то же время у больных ЭБ ИПП ингибируют экспрессию циклогоксидазы-2 и предупреждают клональную экспансию клеток ЭБ, чем предупреждают развитие рака. В целом, данные литературы указывают на эффективность применения препаратов, снижающих кислотность, для снижения риска прогрессирования ЭБ в РП [41].

Статины

Профилактический эффект статинов против рака связан с их способностью ингибировать пролиферацию клеток и ангиогенез, а также усиливать апоптоз. Наблюдательные эпидемиологические исследования показали, что прием статинов больными с диагнозом ЭБ снижает риск развития АК. Метаанализ исследований, посвященных этой проблеме, выявил, что прием статинов снижает риск развития РП (ОР=0,72; 95 % ДИ 0,60–0,86). Наиболее выраженный протективный эффект приема статинов получен у больных с диагнозом ЭБ. Риск развития АК был снижен на 41 % (ОР=0,59; 95 % ДИ 0,45–0,78) [42].

Заключение

Рак пищевода – заболевание, которое можно предотвратить. В результате эпидемиологических исследований получены убедительные данные о причинах развития как ПКР, так и АК. Профилактические меры, направленные на снижение распространенности факторов риска РП, в частности, контроль курения табака и потребления алкоголя в Европе и Северной Америке и увеличение потребления свежих овощей и фруктов в Китае и других регионах высокого риска, уже привели к снижению заболеваемости ПКР. Однако сохраняется необходимость продолжения активной профилактической работы с учетом региональных особенностей. Несмотря на то, что имеются убедительные данные о факторах риска АК и, соответственно, профилактики АК, заболеваемость этой формой РП растет. В связи с этим необходимы профилактические меры, включающие контроль избыточного веса и ожирения, повышение физической активности, а также своевременную диагностику и лечение ГЭР и ЭБ. Рекомендуется проведение эндоскопического скрининга ПКР в регионах повышенного риска и АК у пациентов с ГЭР и ЭБ. Известные факторы риска и связанные с ними сигнатуры не объясняют выраженную географическую вариабельность заболеваемости РП. В связи с этим для поиска неизвестных канцерогенных факторов с не мутационным, а эпигенетическим механизмом действия рекомендовано проведение дальнейших молекулярно-эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN). Oesophagus. IARC, 2022. [Internet]. [cited 13.01.2025]. URL: https://gco.iarc.fr/en.

2. *Cancer Incidence in Five Continents.* Vol. XII. Bray F., Colombet M., Aitken J.F., Bardot A., Eser S., Galceran J., Hagenimana M., Matsuda T., Mery L., Piñeros M., Soerjomataram I., de Vries E., Wiggins C., Won Y.-J., Znaor A., Ferlay J., editors (2023). (IARC CancerBase No. 19). Lyon: International Agency for Research on Cancer. [Internet]. [cited 13.01.2025]. URL: https://ci5.iarc.who.int.

3. *Fan J., Liu Z., Mao X., Tong X., Zhang T., Suo C., Chen X.* Global trends in the incidence and mortality of esophageal cancer from 1990 to 2017. Cancer Med. 2020; 9(18): 6875–87. doi: 10.1002/cam4.3338.

4. *Morgan E., Soerjomataram I., Rumgay H., Coleman H.G., Thrift A.P., Vignat J., Laversanne M., Ferlay J., Arnold M.* The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. Gastroenterology. 2022; 163(3): 649–58. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.054.

5. *Uhlenhopp 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; 13(6): 1010–21. doi: 10.1007/s12328-020-01237-x.

6. *Castro C., Bosetti C., Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F., Negri E., La Vecchia C., Lunet N.* Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. Ann Oncol. 2014; 25(1): 283–90. doi: 10.1093/annonc/mdt486.

7. *Злокачественные новообразования* в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 276 с. [*Malignant tumors* in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 276 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-298-8.

8. *Tinusz B., Szapáry L.B., Paládi B., Papp A., Bogner B., Hegedűs I., Bellyei S., Vincze Á., Solt J., Micsik T., Dunás-Varga V., Pályu E., Vass T., Schnabel T., Farkas N., Hegyi P., Thrift A.P., Erőss B.* The Esophageal Adenocarcinoma Epidemic Has Reached Hungary: A Multicenter, Cross-Sectional Study. Front Oncol. 2020; 10: 541794. doi: 10.3389/fonc.2020.541794.

9. *Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В.* Злокачественные новообразования в России, обзор статистической информации за 1993–2013 гг. Под общей редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М., 2015. 511 с. [*Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V.* Malignant neoplasms in Russia, review of statistical information for 1993–2013. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky. Moscow, 2015. 511 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-215-5.

10. *American Cancer* Society. [Internet]. [cited 17.01.2025]. URL: www.cancer.org.

11. *Cancer Research* UK. [Internet]. [cited 17.01.2025]. URL: www.cancerresearchuk.org.

12. *Состояние онкологической помощи* населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 262 с. [*The state of oncological care* for the population of Russia in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-297-1.

13. *Мерабишвили В.М., Беляев А.М.* Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. Вопросы онкологии. 2023; 69(2): 227–37. [*Merabishvili V.M., Belyaev A.M.* The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. Problems in Oncology. 2023; 69(2): 227–37. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237. EDN: SXCTME.

14. *Мерабишвили В.М., Беляев А.М.* Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2023; 69(1): 55–66. [*Merabishvili V.M., Belyaev A.M.* The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and first-year mortality rate for cancer of any site. (Population study at the federal district level). Problems in oncology. 2023; 69(1): 55–66. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. EDN: KQQWIQ.

15. *IARC Monographs* on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (Personal habits and indoor combustions. Vol. 100E. Lyon, France, 2012. 575 p. ISBN: 978-92-832-1322-2).

16. *IARC Monographs* on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. Vol. 96. Lyon, France, 2010. 1424 p. ISBN: 978-92-832-1296-6).

17. *Заридзе Д.Г.* Табак – основная причина рака. М., 2012. 208 с. [*Zaridze D.G.* Tobacco is the main cause of cancer. Moscow, 2012. 208 p. (in Russian)].

18. *Hashibe M., Boffetta P., Janout V., Zaridze D., Shangina O., Mates D., Szeszenia-Dabrowska N., Bencko V., Brennan P.* Esophageal cancer in Central and Eastern Europe: tobacco and alcohol. Int J Cancer. 2007; 120(7): 1518–22. doi: 10.1002/ijc.22507.

19. *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; 35(5): 730–43. doi: 10.1111/jgh.14917.

20. *Coleman H.G., Xie S.H., Lagergren J.* The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology. 2018; 154(2): 390–405. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.046.

21. *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; 10(6): 6948–56. doi: 10.21037/apm-21-1467.

22. *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; 22(4): 532–45. doi: 10.1007/s12094-019-02157-0.

23. *Luo H., Ge H.* Hot Tea Consumption and Esophageal Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. Front Nutr. 2022; 9: 831567. doi: 10.3389/fnut.2022.831567.

24. *Sheikh M., Shakeri R., Poustchi H., Pourshams A., Etemadi A., Islami F., Khoshnia M., Gharavi A., Roshandel G., Khademi H., Sepanlou S.G., Hashemian M., Fazel A., Zahedi M., Abedi-Ardekani B., Boffetta P., Dawsey S.M., Pharoah P.D., Sotoudeh M., Freedman N.D., Abnet C.C., Day N.E., Brennan P., Kamangar F., Malekzadeh R.* Opium use and subsequent incidence of cancer: results from the Golestan Cohort Study. Lancet Glob Health. 2020; 8(5): 649–60. doi: 10.1016/S2214-109-X(20)30059-0.

25. *Sheikh M., Poustchi H., Pourshams A., Khoshnia M., Gharavi A., Zahedi M., Roshandel G., Sepanlou S.G., Fazel A., Hashemian M., Abaei B., Sotoudeh M., Nikmanesh A., Merat S., Etemadi A., Moghaddam S.N., Islami F., Kamangar F., Pharoah P.D., Dawsey S.M., Abnet C.C., Boffetta P., Brennan P., Malekzadeh R.* Household Fuel Use and the Risk of Gastrointestinal Cancers: The Golestan Cohort Study. Environ Health Perspect. 2020; 128(6): 67002. doi: 10.1289/EHP5907.

26. *Hardefeldt H.A., Cox M.R., Eslick G.D.* Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Epidemiol Infect. 2014; 142(6): 1119–37. doi: 10.1017/S0950268814000016.

27. *van Nistelrooij A.M., Dinjens W.N., Wagner A., Spaander M.C., van Lanschot J.J., Wijnhoven B.P.* Hereditary Factors in Esophageal Adenocarcinoma. Gastrointest Tumors. 2014; 1(2): 93–98. doi: 10.1159/000362575.

28. *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., Dzamalala 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; 53(11): 1553–63. doi: 10.1038/s41588-021-00928-6.

29. *Zhang J., Bellocco R., Sandborgh-Englund G., Yu J., Sällberg Chen M., Ye W.* Poor Oral Health and Esophageal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022; 31(7): 1418–25. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0151.

30. *Wang Q., Rao Y., Guo X., Liu N., Liu S., Wen P., Li S., Li Y.* Oral Microbiome in Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. Sci Rep. 2019; 9(1): 19055. doi: 10.1038/s41598-019-55667-w.

31. *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; 10: 541144. doi: 10.3389/fcimb.2020.541144.

32. *Eusebi L.H., Telese A., Cirota 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; 37(8): 1507–16. doi: 10.1111/jgh.15902.

33. *Taylor P.R., Abnet C.C., Dawsey S.M.* Squamous dysplasia – the precursor lesion for esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22(4): 540–52. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1347.

34. *Evstifeeva T.V., Zaridze D.G.* Nass use, cigarette smoking, alcohol consumption and risk of oral and oesophageal precancer. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1992; 28B(1): 29–35. doi: 10.1016/0964-1955(92)90008-o.
35. *Lu P., Gu J., Zhang N., Sun Y., Wang J.* Risk factors for precancerous lesions of esophageal squamous cell carcinoma in high-risk areas of rural China: A population-based screening study. Medicine (Baltimore). 2020; 99(31): e21426. doi: 10.1097/MD.0000000000021426.
36. *Codipilly D.C., Qin Y., Dawsey S.M., Kisiel J., Topazian M., Ahlquist D., Iyer P.G.* Screening for esophageal squamous cell carcinoma: recent advances. Gastrointest Endosc. 2018; 88(3): 413–26. doi: 10.1016/j.gie.2018.04.2352.
37. *Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., Wani S.* Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline. Am J Gastroenterol. 2022; 117(4): 559–87. doi: 10.14309/ajg.0000000000001680.
38. *Muñoz N., Wahrendorf J., Bang L.J., Crespi M., Thurnham D.I., Day N.E., Ji Z.H., Grassi A., Yan L.W., Lin L.G., et al.* No effect of riboflavine, retinol, and zinc on prevalence of precancerous lesions of oesophagus. Randomised double-blind intervention study in high-risk population of China. Lancet. 1985; 2(8447): 111–14. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90223-5.
39. *Zaridze D., Evstifeeva T., Boyle P.* Chemoprevention of oral leukoplakia and chronic esophagitis in an area of high incidence of oral and esophageal cancer. Ann Epidemiol. 1993; 3(3): 225–34. doi: 10.1016/1047-2797(93)90023-w.
40. *Zhao Y., Guo C., Hu H., Zheng L., Ma J., Jiang L., Zhao E., Li H.* Folate intake, serum folate levels and esophageal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(6): 10458–69. doi: 10.18632/oncotarget.14432.
41. *Jankowski J.A.Z., de Caestecker J., Love S.B., Reilly G., Watson P., Sanders S., Ang Y., Morris D., Bhandari P., Brooks C., Attwood S., Harrison R., Barr H., Moayyedi P.; AspECT Trial Team.* Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. Lancet. 2018; 392(10145): 400–408. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31388-6.
42. *Singh S., Singh A.G., Singh P.P., Murad M.H., Iyer P.G.* Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(6): 620–29. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.036.

Поступила/Received 19.02.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 17.06.2025
Принята к публикации/Accepted 26.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Заридзе Давид Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической эпидемиологии НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9739-1250. Researcher ID (WOS): K-5605-2013. Author ID (Scopus): 7005676681. ORCID: 0000-0002-2824-3704.

ВКЛАД АВТОРА

Заридзе Давид Георгиевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи.
Автор выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Автор Заридзе Д.Г. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Автору неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHOR

David G. Zaridze, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Epidemiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-5605-2013. Author ID (Scopus): 7005676681. ORCID: 0000-0002-2824-3704.

AUTHOR CONTRIBUTION

David G. Zaridze: development of the concept of scientific work, data collection, writing of the manuscript.
The author approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
Prof. Zaridze D.G. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The author are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.