

Э. Хоук, Дж. Вайнер
ПАТОГЕНЕЗ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА ПИЩЕВОДА
Национальный институт рака, Бетесда, США

E. Hawk, J. Viner
ESOPHAGEAL CANCER — PATHOGENESIS AND PREVENTION
National Cancer Institute, Bethesda, USA

Рак пищевода занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. По данным Международного агентства по исследованию рака в 2002 г. зарегистрировано более 462 000 новых больных раком пищевода и более 385 000 случаев смерти от него (6-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний).

Более 90% злокачественных опухолей пищевода представлены плоскоклеточным раком и аденокарциномой. До середины 70-х гг. XX в. наиболее распространенной злокачественной опухолью пищевода в США являлся плоскоклеточный рак. Во многих странах Азии и Африки плоскоклеточный рак пищевода остается одним из самых частых заболеваний и одной из ведущих причин смертности. Однако за последние десятилетия в США в 3,5 раза выросла частота аденокарциномы пищевода. В настоящее время она характеризуется наиболее высоким темпом роста заболеваемости среди злокачественных опухолей вообще, особенно у пожилых белых мужчин в развитых странах. И плоскоклеточный рак, и аденокарцинома пищевода связаны с курением.

Несмотря на то что патогенез рака пищевода точно не известен, имеются данные о том, что в его развитии играет роль окисление под действием как внутренних (желудочно-пищеводный рефлюкс), так и внешних (курение, алкоголь, ионизирующие излучения) факторов. Предполагается, что канцерогены, содержащиеся в табаке, в том числе нитрозамины, повреждают эпителий за счет изменения структуры различных молекул. Риск рака пищевода зависит от числа сигарет, выкуриваемых за день, и продолжительности курения.

Развитие плоскоклеточного рака связано с длительным раздражением и воспалением слизистой в результате действия табачного дыма, алкоголя, бактериальных инфекций (например, при ахалазии кардии или дивертикулите), а также слишком горячей пищи или щелочной среды. В некоторых странах плоскоклеточный рак пищевода распространен у лиц с низким социально-экономическим статусом, что, возможно, связано с дефицитом питания. И, наконец, очень высокий риск рака пищевода отмечается при некоторых редких наследственных синдромах, например при наследственном гиперкератозе ладоней и подошв. Выявлен целый ряд молекулярно-генетических измене-

Esophageal cancer is one of the most common causes of cancer morbidity and mortality in the world. The most recent worldwide figures from the International Agency for Research on Cancer (IARC) suggest that in 2002 there were more than 462,000 new cases and more than 385,000 deaths attributable to esophageal carcinoma making it the sixth most lethal form of cancer.

More than 90% of esophageal cancers are squamous cell carcinomas or adenocarcinomas. Until the mid-1970s the most common type of esophageal cancer in the US was squamous type, and it remains a major cause of overall morbidity and mortality in many parts of Asia and Africa. By contrast, in the US, esophageal adenocarcinoma has increased 350% in recent decades, making it one of the fastest rising cancers, particularly among older white males in western countries. Both of the common esophageal cancer histologies are associated with tobacco use.

Although the exact pathogenesis of esophageal cancer remains unclear, evidence suggests that oxidative damage from either internal (e.g., gastroesophageal reflux) or external (e.g., tobacco smoke, alcohol, radiation) sources is important. Tobacco carcinogens including nitrosamines are thought to damage the epithelium by inducing a variety of molecular aberrations. Indeed, esophageal cancer risks are positively correlated with both the number of cigarettes smoked per day as well as the duration of smoking.

Squamous cell cancer has been associated with certain environmental insults, such as chronic mucosal irritation and inflammation caused by tobacco smoke, alcohol, bacterial infections (e.g., in the setting of achalasia or diverticuli), or extremely hot or caustic fluids. In some cultures, squamous cell cancers have also been linked to low socioeconomic status, perhaps resulting from dietary deficiencies. Finally, certain rare genetic syndromes (e.g., tylosis palmaris et plantaris) confer an inordinately high lifetime risk. On the molecular level, a wide range of squamous cell cancer-associated aberrations have been reported, for example in cytokeratin expression, cell cycle regulation (e.g., cyclin D1/E overexpression, loss of p16 expression), growth factors and their receptors (e.g., TGF-alpha or EGFR overexpression), genes regulating apoptosis (e.g.,

ний, повышающих риск плоскоклеточного рака пищевода: изменение экспрессии цитокератинов, нарушения регуляции клеточного цикла (гиперэкспрессия циклина D1/E, снижение экспрессии белка p16), изменение экспрессии факторов роста и их рецепторов (например, гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста α и рецептора эпидермального фактора роста), нарушения регуляции апоптоза (мутации гена, кодирующего белок p53, гиперэкспрессия генов, кодирующих белки p21 и Bcl2), а также изменение экспрессии белков клеточной адгезии (например, снижение экспрессии E-кадгерина).

Основным фактором риска аденокарциномы пищевода является хронический желудочно-пищеводный рефлюкс, который у 5—8% больных приводит к развитию пищевода Барретта. Это заболевание характеризуется замещением многослойного плоского эпителия цилиндрическим эпителием, характерным для кишечника. У части больных на фоне метаплазии развивается дисплазия, при которой наблюдаются деформация желез, скопления ядер и гиперхроматоз. По данным одного из скандинавских исследований, рецидивирующий или клинически значимый желудочно-пищеводный рефлюкс повышает риск аденокарциномы пищевода в 8 раз и более. Длительное применение препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера, в том числе аминофилинов, антихолинергических средств и α -адреноблокаторов, может также способствовать развитию аденокарциномы пищевода. Кроме того, к факторам, повышающим риск этой опухоли в развитых странах, относят и другие причины хронического желудочно-пищеводного рефлюкса, например ожирение. Наряду с целым рядом общих для аденокарциномы и плоскоклеточного рака молекулярно-генетических изменений выявлены и изменения, влияющие только на риск аденокарциномы пищевода. К ним относятся амплификация гена K-RAS и гиперэкспрессия гена ERBB2.

Большинство исследований эффективности профилактики рака пищевода проводились в провинции Линксян (КНР), где заболеваемость плоскоклеточным раком пищевода одна из самых высоких в мире. Клинические исследования пищевых добавок с целью снижения риска дисплазии пищевода в данной популяции проводят редко. Однако при спонсорской поддержке Национального института рака США удалось провести рандомизированное исследование, в котором приняли участие 30 000 мужчин и женщин. Показано, что по сравнению плацебо применение комбинации селена, β -каротина и витамина E на 13% снижает смертность от злокачественных опухолей (различия статистически достоверны) и на 4% — смертность от рака пищевода (различия статистически не достоверны). Полученные данные доказывают определенную роль витаминов в профилактике злокачественных опухолей, по крайней мере в группах риска. В более поздних обсервационных исследованиях показано, что нестероидные противовоспалительные средства снижают риск рака пищевода на 40—70%. Однако проведенное недавно рандомизированное исследование не подтвердило, что краткосрочное применение целекоксиба влияет на риск дисплазии пищевода.

До недавнего времени медикаментозное и хирургическое лечение пищевода Барретта, направленное на нейтрализацию кислой среды или устранение последствий желудочно-пищеводного рефлюкса, не влияло на риск развития

p53 mutations, overexpression of p21 or BCL2), and/or cellular adhesion proteins (e.g., decreased E-cadherin).

The principal risk factor for esophageal adenocarcinoma is chronic gastroesophageal reflux, which may result in Barrett's esophagus — a metaplastic replacement of the stratified squamous epithelium by intestinal-type specialized columnar epithelium — in 5—8% of patients. In a fraction of patients, metaplasia may progress to assume dysplastic features characterized by glandular distortion, nuclear crowding, and hyperchromatism. In one Scandinavian cohort, recurrent/symptomatic reflux was associated with an 8-fold or greater increase in cancer risk. Chronic use of drugs that reduce lower esophageal sphincter tone — including aminophyllines, anticholinergic agents, or β -blockers — may also contribute to adenocarcinoma development. Other causes of chronic reflux, such as obesity, are thought to contribute to the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in western countries as well. On a molecular level, although adenocarcinoma and squamous histopathologies share many aberrations, other aspects are fairly unique. For example, amplification of K-ras and erb-b2 overexpression are common in adenocarcinoma.

Most esophageal cancer prevention trials have been conducted in Linxian, a region in the People's Republic of China with one of the highest rates of squamous esophageal cancer in the world. Although trials of nutritional supplements to reduce esophageal dysplasia in this population have been rarely reported, an NCI-sponsored randomized trial involving a complex fractional factorial design and nearly 30,000 men and women found that participants receiving a combination of selenium, β -carotene, and vitamin E supplements had a statistically significant 13% reduction in total cancer deaths, and a 4% non-significant reduction in esophageal cancer deaths, compared with participants taking placebo. These results suggest a modest role for vitamin supplements, at least in this high-risk population. More recent observational data suggest that NSAIDs may reduce the risk of esophageal cancer by 40—70%; however a recent randomized clinical trial failed to identify significant effects against squamous dysplastic lesions following short-term exposure to celecoxib.

Until recently, medical and surgical interventions against Barrett's esophagus that primarily targeted acid exposure/reflux showed no consistent reductions in lesion regression or progression to invasive cancer. Although the majority of patients with Barrett's esophagus do not progress to cancer, there is no accurate way to differentiate patients with Barrett's esophagus who will progress from those who will not. Further complicating matters, the vast majority of cancer cases do not have a prior diagnosis of Barrett's esophagus. Given the high degree of morbidity associated with esophageal adenocarcinoma, strategies for early detection and prevention might compensate for the current lack of effective treatments.

In August 2003 the US FDA granted orphan drug designation to a photosensitizing porphyrin mixture (Photofrin®) in conjunction with photodynamic therapy for the ablation of high-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus who cannot or choose not to undergo esophagectomy. The multicenter, controlled, partially masked trial leading to this approval involved 138 patients rando-

инвазивного рака пищевода. У большинства больных с пищеводом Барретта рак пищевода не возникает. Однако до сих пор нет методик, позволяющих достаточно точно определять риск развития злокачественной опухоли. Еще одним обстоятельством, затрудняющим определение риска, является то, что подавляющему большинству больных раком пищевода диагноз пищевода Барретта никогда не ставили. Серьезные клинические последствия аденокарциномы пищевода и отсутствие эффективных методов лечения этого заболевания объясняют необходимость активных мероприятий по раннему выявлению и профилактике этого заболевания.

В августе 2003 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило проведение фотодинамической терапии с комбинированным фотосенсибилизирующим препаратом Фотофрин у больных с тяжелой дисплазией на фоне пищевода Барретта, которые отказались от экстирпации пищевода или которым эта операция противопоказана. В кооперированном контролируемом исследовании, по результатам которого этот метод лечения был одобрен, участвовали 138 больных. Случайным образом они были разделены на две группы. В одной группе проводили фотодинамическую терапию с Фотофрином и назначали омепразол, в другой группе (70 больных) назначали только омепразол. Продолжительность наблюдения составила 2—3,6 года. Стойкое излечение тяжелой дисплазии отмечено у 77% больных, получавших комбинированную терапию, и только у 39% больных, получавших омепразол ($p < 0,0001$). Отдаленные результаты, в частности данные о частоте стриктур пище-

mized to Photofrin® photodynamic therapy plus omeprazole and 70 patients randomized to omeprazole alone. Follow-up ranged from 2 to 3.6 years and showed that a complete and sustained eradication of high-grade dysplasia occurred in 77% of the patients treated with the combination therapy versus in 39% of the patients treated with omeprazole alone ($p < 0.0001$). Long-term outcomes are unknown, such as the possibility of significant post-therapeutic esophageal scarring and/or occult submucosal cancers.

Clinical testing of interventions against esophageal carcinogenesis is still in its infancy. Nevertheless, FDA approval of the approach noted above may stimulate scientific and pharmaceutical commitment to develop new preventive strategies. Data from trials evaluating the merits of other agents, such as aspirin, esomeprazole magnesium, difluoromethylornithine alone and/or in combination in patients at risk for esophageal cancer are ongoing.

вода и риске рака пищевода с подслизистым ростом, пока не опубликованы.

Разработка патогенетически обоснованных методов профилактики рака пищевода только началась. Тем не менее одобрение FDA описанного выше метода может стимулировать исследователей и фармацевтические компании к более активной разработке профилактических мероприятий. В настоящее время проводятся исследования таких препаратов, как аспирин, эзомепразол, эфлорнитин, в самостоятельном виде и в комбинациях.