

# Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, М.П. Щегланова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy

I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy, M.P. Scheglanova

State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Отразить современные представления об эпидемиологической структуре и факторах риска аденокарциномы пищевода (АКП), проанализировать современные стратегии скрининга.

**Основные положения.** АКП характеризуется стремительным ростом заболеваемости в развитых странах, а также высоким уровнем смертности. Как правило, АКП диагностируется достаточно поздно, на 3–4-й стадиях, что в значительной мере объясняет высокую смертность, так как возможности лечения на данных стадиях весьма ограничены. Основным доказанным фактором риска АКП является *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ). АКП развивается обычно только как осложнение при *пищевод Баррета* (ПБ), который служит следствием хронической ГЭРБ. Значимыми факторами риска АКП считаются мужской пол, европеоидная раса, ожирение и метаболический синдром, табакокурение, а также ряд генетических маркеров. Главной целью скрининговых программ АКП является ранняя диагностика заболевания, позволяющая обеспечить улучшение показателей выживаемости пациентов.

**Aim of review.** To present the modern concepts on epidemiological pattern and risk factors of esophageal adenocarcinoma (EAC) and analyze the modern screening approach.

**Summary.** In developed countries EAC is characterized by rapid increase of morbidity, as well as by high mortality level. As a rule, EAC is diagnosed at the late stage: diagnosis is often made at the 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> stage of the tumor that is a major contributing factor for high mortality as treatment options at these stages are significantly limited. The basic established risk factor for EAC is the gastroesophageal reflux disease (GERD). EAC develops usually as a complication of the Barret's esophagus (BE) being a consequence of the long-standing GERD. Male gender, Caucasian race, obesity and metabolic syndrome, tobacco smoking, and series of genetic markers are considered to be significant EAC risk factors. A main goal of EAC screening programs is the early diagnosis that allows to improve patient survival.

**Conclusion.** Only GERD patients develop EAC, with the highest risk in males, Caucasians, smokers, overweight patients and those with uncontrolled symptoms. Timely

**Маев Игорь Вениаминович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

**Mayev Igor V.** — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

**Андреев Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

**Andreyev Dmitry N.** — assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: dna-mit8@mail.ru.

**Кучерявый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Щегланова Мария Петровна** — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Поступила: 10.11.2016/Received: 10.11.2016

**Заключение.** АКП развивается только у пациентов, страдающих ГЭРБ, с наибольшим риском у мужчин-европеоидов, курильщиков, лиц с избыточной массой тела и неконтролируемой симптоматикой. Своевременная диагностика ГЭРБ, ее эффективная терапия и динамическое наблюдение за больными с ПБ может предупредить развитие АКП.

**Ключевые слова:** аденокарцинома пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, скрининг.

diagnosis of GERD, its effective treatment and follow-up of BE cases can prevent EAC development.

**Key words:** esophagus adenocarcinoma, gastroesophageal reflux disease, Barret's esophagus, screening diagnostics.

**Для цитирования:** Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Щегланова М. П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):4-12. DOI:

**For citation:** Mayev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):4-12. DOI:

**А**денокарцинома пищевода (АКП) представляет собой злокачественное новообразование, которое развивается из метапластически измененных желез или эпителиоцитов пищевода, с преимущественной локализацией в дистальном отделе органа [1]. На первых стадиях неопластического прогрессирования заболевание часто носит асимптоматичный характер, что во многом затрудняет раннюю диагностику [2]. Лишь у 25% пациентов удается выявить АКП на ранних этапах проявления заболевания [3]. Как правило, АКП диагностируется достаточно поздно, на 3–4 стадиях, что в значительной степени объясняет высокий уровень смертности, так как возможности современного лечения на данных стадиях весьма ограничены [2, 4]. Пятилетняя выживаемость при АКП составляет лишь 18%, а средняя продолжительность жизни — менее года [5].

## Эпидемиология

Заболеваемость АКП существенно выросла за последние 40 лет, приблизительно на 600% с 1970-го года [2]. Причины такой стремительной динамики не вполне понятны. Многие исследователи предполагают, что, по крайней мере, частично указанная тенденция может быть объяснена эпидемией ожирения, а также ростом распространенности *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) в популяции [2, 4, 6].

До 1960-х годов АКП в США считалась чрезвычайно редким гистологическим типом рака пищевода, однако уже к 1990-м годам она стала преобладающим видом онкологии данной локализации в этой стране, опережая плоскоклеточную карциному [7–9]. Согласно статистике, в 2014 г. в США насчитывалось приблизительно 18 170 случаев рака пищевода, среди которых 59,9% составляла АКП [2]. Похожее положение наблюдается также в странах Западной и Северной Европы, в Австралии [10–12]. АКП наиболее рас-

пространена в промышленно развитых государствах с преобладанием европейской расы среди населения; почти 50% всех случаев приходится на Северо-Западную Европу и Северную Америку (рис. 1) [13]. Самые высокие показатели регистрируются в Соединенном Королевстве, Ирландии, Франции и Нидерландах, что свидетельствует о наличии предрасположенности у жителей северных регионов Европы [10]. При этом рост частоты АКП в развитых странах идет параллельно росту летальности (рис. 2) [3]. Тем не менее, стоит отметить, что плоскоклеточная карцинома остается преобладающей формой неоплазии пищевода во всем мире, особенно в странах Африки, Азии и Восточной Европы [6].

## Факторы риска

*ГЭРБ и пищевод Баррета* (ПБ). Основным доказанным фактором риска АКП является ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, отличающееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся рефлюксом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [14]. Распространенность ГЭРБ в западной популяции варьирует от 10 до 20% с перманентной тенденцией к росту [15].

Впервые связь АКП и ГЭРБ была обнаружена в 1995 г., когда W. Y. Chow и соавт. установили связь АКП и аденокарциномы кардии с документально подтвержденной ранее ГЭРБ (скорректированное *отношение шансов* [ОШ] = 2,1; 95%, *доверительный интервал* [ДИ] = 1,2–3,6) [16]. Эти данные впоследствии были верифицированы в крупном популяционном исследовании типа случай—контроль, продемонстрировавшем, что риск возникновения АКП был приблизительно в 8 раз выше у пациентов с ГЭРБ по сравнению с больными без признаков гастроэзофа-



Рис. 1. Заболеваемость АКП в мире [13]

Fig. 1. Worldwide EAC morbidity [13]

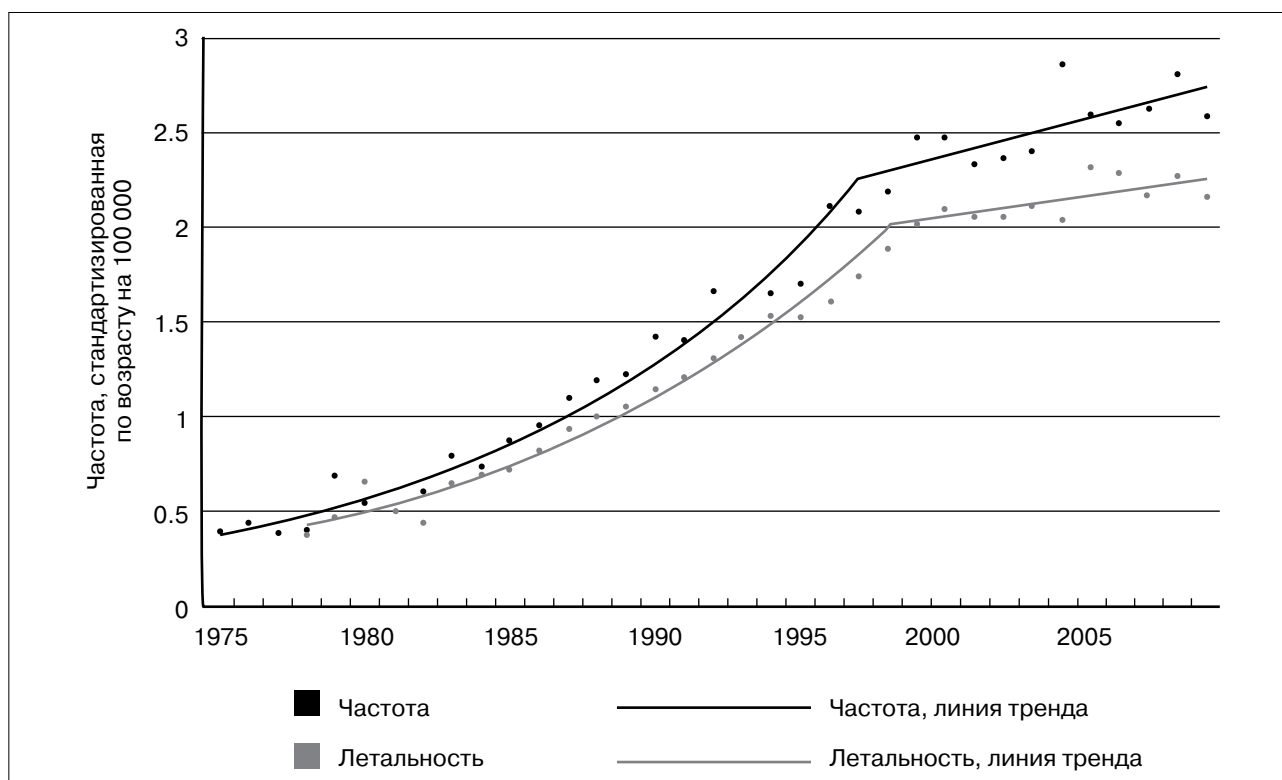


Рис. 2. Динамика частоты возникновения АКП и показатели летальности среди больных [3]

Fig. 2. Dynamics of EAC incidence rate and mortality rate in patients [3]

геального рефлюкса. При этом наивысшим он был у лиц с тяжелой и рецидивирующей ГЭРБ (ОШ 43,5) [17]. Мета-анализ популяционных исследований, проведенных к 2010 г., показал, что при еженедельном наличии симптомов ГЭРБ опасность развития АКП увеличивается примерно в 5 раз [18]. Больные с длительным анамнезом, ночными эпизодами рефлюкса или частыми

симптомами заболевания имеют наибольший риск. Однако тяжесть симптомов не всегда коррелирует со степенью опасности возникновения АКП [19].

Считается, что у предрасположенных лиц ГЭРБ может привести к эрозивному эзофагиту, а затем к формированию кишечной метаплазии (пищевод Баррета) в результате нарушения процессов физиологической регенерации слизистой оболочки

пищевода [1, 20]. АКП развивается обычно только как осложнение при ПБ, который является следствием хронической ГЭРБ [1, 4]. У пациентов с ПБ риск развития АКП в 30–125 раз выше, чем в общей популяции [21]. Тем не менее, динамика прогрессирования ПБ в АКП невысока и составляет от 0,12 до 0,60% в год [22–24].

Хотя ГЭРБ, несомненно, играет важную роль в развитии АКП, в большинстве случаев у таких пациентов никогда не развивается этой неоплазии [25]. Систематический обзор популяционных исследований показал, что многие пациенты с АКП отрицают какие-либо предшествующие симптомы ГЭРБ [26]. Вполне возможно, что хронический рефлюкс желудочного содержимого в пищевод может способствовать развитию АКП, не сопровождаясь выраженной симптоматикой до момента диагностирования этого злокачественного состояния.

*Мужской пол* — один из наиболее значительных факторов риска возникновения АКП. У мужчин этот риск приблизительно в 6 раз выше, чем у женщин [3]. Циркулирующие уровни свободного тестостерона и свободного дигидротестостерона у них тесно ассоциированы с риском развития ПБ (скорректированное ОШ 5,36; 95% ДИ 2,21–13,0 и ОШ 4,25; 95% ДИ 1,87–9,66 соответственно) [27]. У женщин, кормящих новорожденных детей грудью, установлена обратная связь с риском возникновения АКП, что свидетельствует о потенциальном гормональном влиянии [28].

*Европеоидная раса.* Региональные различия в заболеваемости АКП демонстрируют, что раса является существенным фактором риска развития АКП. В Великобритании заболеваемость АКП среди азиатов и африканцев значительно ниже, чем среди лиц европеоидной расы [29]. В США лица азиатского происхождения и афроамериканцы намного реже страдают АКП [30]. Причины данных расовых различий не совсем ясны. Отчасти это может быть опосредовано генетическими особенностями [2]. Помимо этого, было показано, что, хотя симптомы ГЭРБ одинаково распространены среди различных рас, эрозивный эзофагит — необходимый компонент повреждения для начала развития ПБ и АКП — чаще встречается у европеоидной расы [31].

*Табакокурение и алкоголь.* Табакокурение относится к факторам риска развития как плоскоклеточной карциномы пищевода, так и АКП [32]. Курение увеличивает риск АКП в 2,18 раза (95% ДИ 1,84–2,58) [29]. Употребление алкоголя также считается одним из факторов риска развития плоскоклеточного рака пищевода, но влияние этого фактора для АКП не доказано [33]. Более того, сегодня выявлена умеренная обратная связь между потреблением алкоголя и риском АКП [30].

*Ожирение и метаболический синдром.* Ожирение достоверно является фактором риска

формирования АКП. У пациентов с ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> он в 2,39 раза выше, чем у людей с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> и соответственно еще выше для лиц с более высоким показателем ИМТ [34]. Абдоминальное ожирение, вне зависимости от ИМТ, ассоциировано с повышенным риском возникновения ПБ и АКП (общее ОШ 2,51; 95% ДИ 1,54–4,06) [35].

Ожирение повышает внутрибрюшное давление, способствуя образованию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что определяет повышенный риск ГЭРБ [36, 37]. Важно отметить, что абдоминальное ожирение часто ассоциировано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые представляют общеизвестные факторы риска различных неоплазий человека [6]. Помимо этого, абдоминальное ожирение тесно связано с изменениями уровня циркулирующих цитокинов и пептидов (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, лептин, адипонектин), которые ассоциированы с риском формирования ПБ и АКП [38].

*Метаболический синдром* также ассоциирован с риском развития ПБ и АКП, хотя подобная тенденция не наблюдается у лиц с сахарным диабетом [39–41]. В частности, согласно мета-анализу 2016 г., метаболический синдром повышает риск развития ПБ (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,03–1,47;  $p=0,024$ ) [41]. Одним из важнейших компонентов метаболического синдрома являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. К настоящему времени было показано, что *инсулиноподобный фактор роста* (ИФР) и сигнальные пути, ассоциированные с ним, в большей мере влияют на развитие АКП, чем фактор гиперинсулинемии. Уровень циркулирующего ИФР-связывающего белка 3 имеет обратную ассоциацию с наличием ПБ [42]. Полиморфизмы гена, кодирующего ИФР-1, связаны с ПБ [43], а гена, кодирующего рецептор к ИФР-1, влияют на риск развития ПБ и АКП у пациентов с ожирением [44].

В нескольких исследованиях у лиц с ожирением была продемонстрирована связь между уровнем лептина в крови и ПБ, а также прогрессированием этого предракового состояния в АКП [45–47]. ПБ и его переход в АКП также ассоциирован со сниженными уровнями адипонектина, что было показано в ряде работ [38, 46, 47]. По всей видимости, эти метаболические нарушения, связанные с ожирением, в синергизме с ГЭРБ оказывают влияние на риск развития ПБ и АКП.

*Генетические факторы.* Три полногеномных ассоциативных исследования выявили ассоциацию риска ПБ и АКП с локусами генов: *CRTC1*, *BARX1*, *FOXF1*, *FOXP1* и *TBX5* [48–50]. Ген *CRTC1* кодирует коактиватор транскрипции, который регулирует инвазивную активность клеток АКП. Ген *BARX1* кодирует транскрипционный фактор, задействованный в дифференцировке клеток пищевода. Локусы *TBX5*, *FOXF1*

и *FOXP1* кодируют факторы, регулирующие развитие пищевода. Мета-анализ полногеномных ассоциативных исследований, выполненный в 2016 г., впервые продемонстрировал повторяющиеся изменения в локусах *HTR3C* и *ABCC5*, характерных индивидуально для АКП, но не для ПБ, функциональное значение которых еще предстоит уточнить [51]. Различия в этих или других аллелях у представителей разных рас может объяснить повышенный риск АКП среди населения северо-европейских стран, а также представителей европеоидной расы.

### Факторы протекции

Принимая во внимание связь ожирения с АКП, можно предположить, что физическая активность и пищевое поведение также влияют на риск развития АКП, редуцируя его. Физическая активность оказывает слабовыраженное обратное действие на такой риск с особенно выраженным эффектом у лиц с более интенсивным циклом нагрузки (суммарное ОШ 0,79; 95% ДИ 0,66–0,94) [52]. Употребление пищевых волокон снижает риск развития АКП (суммарное ОШ 0,66; 95% ДИ 0,44–0,98), хотя отмечается гетерогенность результатов в различных исследованиях [53]. Прием антиоксидантов (витамины А, С и Е) также потенциально уменьшает опасность формирования АКП [54].

Имеются сведения, что инфекция *Helicobacter pylori* оказывает протективное влияние на риск АКП. Действительно, ассоциация между инфекцией *H. pylori* и ГЭРБ является поводом для дискуссий уже в течение многих лет. В соответствии с существующей догмой эрадикация *H. pylori* приводит к увеличению продукции соляной кислоты в желудке, что, в свою очередь, может вызывать обострение ГЭРБ и повышенный риск развития ПБ и АКП [55, 56]. Согласно эпидемиологическим данным, снижение распространенности инфекции *H. pylori* идет параллельно увеличению частоты аденокарциномы пищевода [56]. В целом на популяционном уровне между *H. pylori* и ГЭРБ имеется отрицательная связь, наиболее выраженная для *CagA*-положительных штаммов *H. pylori* [57]. Так, обзор 26 исследований показал, что инфекция *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ выявляется в 39% случаев по сравнению с 50% в группе контроля [58]. Аналогично частота осложнений ГЭРБ (ПБ и АКП) ниже в группе инфицированных лиц [59]. Мета-анализ F.J. Хие и соавт. подтвердил обратную корреляцию между *H. pylori* и АКП в восточной и западной популяциях (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,51–0,68) [60].

Применение ряда медикаментозных средств ассоциировано со снижением риска развития АКП. В крупном мета-анализе было выявлено, что использование ингибиторов протонной помпы

у пациентов с ПБ снижает риск озлокачествления на 71%, однако результаты включенных исследований носят гетерогенный характер [61]. Применение аспирина и *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП) также способствует уменьшению риска возникновения АКП, в частности при их ежедневном использовании в течение длительного срока [62]. Тем не менее, регулярный прием НПВП не оказывает достоверного влияния на риск развития ПБ у пациентов с ГЭРБ [63]. В качестве хемопревенции также была показана эффективность ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы или статинов. Мета-анализ 2013 г. продемонстрировал, что прием статинов связан со снижением риска АКП (скорректированное ОШ 0,72; 95% ДИ 0,60–0,86) [64]. Более того, недавний обзор исследований типа случай–контроль выявил, что регулярное применение статинов ассоциировано с регрессией риска ПБ (скорректированное ОШ 0,62; 95% ДИ 0,37–0,93) [65].

### Стратегия скрининга

Главной целью скрининговых программ АКП является ранняя диагностика заболевания, позволяющая обеспечить улучшение показателей выживаемости больных. Достижение этой цели возможно только при своевременной диагностике ГЭРБ, дискриминации групп высокого риска ПБ, при регулярном эндоскопическом и морфологическом мониторинге уровня дисплазии ткани у пациентов с ПБ [2, 6, 66].

Согласно современным рекомендациям, «золотым стандартом» эндоскопической диагностики ПБ является эзофагогастроуденоскопия с множественной 4-квadrантной биопсией измененной слизистой оболочки пищевода с интервалом в 2 см [67]. Для оптимизации процесса эндоскопического скрининга целесообразно применение эндоскопических методик с высоким разрешением (до 1 млн пикселей) в комбинации с узко-спектральной эндоскопией NBI [6]. В программы скрининга должны включаться пациенты с множественными факторами риска АКП, включая хроническое течение ГЭРБ, возраст старше 50 лет, мужской пол, европеоидную расу, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, повышенный ИМТ, абдоминальное ожирение, табакокурение [68–73].

Если при гистологическом исследовании обнаруживаются признаки дисплазии низкой степени, то необходимо повторное (в течение первых 6 месяцев) комплексное эндоскопическое исследование с прицельной или 4-квadrантной биопсией с промежутком по длине сегмента ПБ в 1 см и подтверждением независимым экспертом-патологом, последующее динамическое наблюдение с ежегодными эндоскопическими и морфологическими

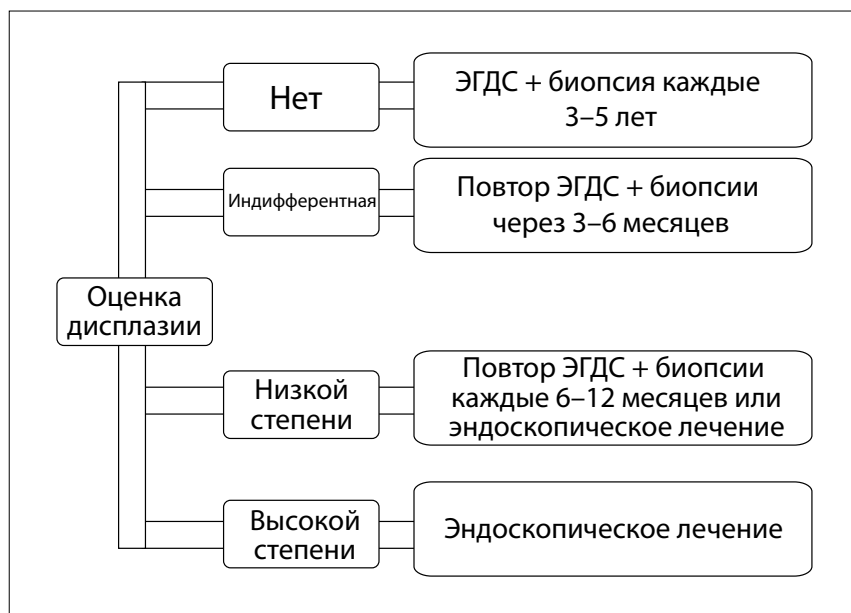


Рис. 3. Тактика скрининга ПБ

Fig. 3. Approach to screening diagnostics for BE

исследованиями (с интервалом 1–2 раза в год) [71, 72]. В случае выявления дисплазии высокой степени обязательно повторное (в течение первых 3 месяцев) комплексное эндоскопическое исследование с прицельной биопсией. Полученные биоптаты должны быть исследованы двумя опытными морфологами. При подтверждении диагноза

дисплазии высокой степени или рака *in situ* следует направить больного в специализированное онкологическое учреждение для дальнейшего уточнения тактики лечения (рис. 3) [71, 72].

### Заключение

АКП характеризуется стремительным ростом заболеваемости в развитых странах, а также высоким уровнем смертности. Данная злокачественная опухоль формируется только у пациентов, страдающих ГЭРБ, с наибольшим риском возникновения у мужчин-европеоидов, курильщиков, лиц с избыточной массой тела и неконтролируемой симптоматикой. Своевременная диагностика ГЭРБ, ее эффективная терапия и динамическое наблюдение за больными с ПБ может предупредить развитие АКП.

**Работа выполнена в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ госрегистрации АААА-А16-116042810060-3)**

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Saraggi D., Fassan M., Bornschein J., Farinati F., Realdon S., Valeri N., Rugge M. From Barrett metaplasia to esophageal adenocarcinoma: the molecular background. *Histol Histopathol* 2016;31(1):25-32.
2. Rubenstein J.H., Shaheen N.J. Epidemiology diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(2):302-17.e1.
3. Hur C., Miller M., Kong C.Y., Dowling E.C., Nattinger K.J., Dunn M., Feuer E.J. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer* 2013;119:1149-58.
4. Mansour N.M., Groth S.S., Anandasabapathy S. Esophageal adenocarcinoma: Screening, surveillance, and management. *Annu Rev Med*. 2017; 68:8.1-8.15
5. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al., eds. 2016. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD: Natl. Cancer Inst.
6. Patel N.C., Ramirez F.C. Esophageal Tumors. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. - 10<sup>th</sup> ed. 2015.
7. Abrams J.A., Sharaiha R.Z., Gonsalves L., Lightdale C.J., Neugut A.I. Dating the rise of esophageal adenocarcinoma: analysis of Connecticut Tumor Registry data, 1940-2007. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 2011;20:183-6.
8. Trivers K.F., Sabatino S.A., Stewart S.L. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998-2003. *Int J Cancer* 2008;123:1422-8.
9. Devesa S.S., Blot W.J., Fraumeni J.F., Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83:2049-53.
10. Bosetti C., Levi F., Ferlay J., Garavello W., Lucchini F., Bertuccio P., Negri E., La Vecchia C. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer* 2008; 122(5):1118-29.
11. Lepage C., Drouillard A., Jouve J.L., Faivre J. Epidemiology and risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45(8):625-29.
12. Lord R.V., Law M.G., Ward R.L., Giles G.G., Thomas R.J., Thursfield V. Rising incidence of esophageal adenocarcinoma in men in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(4):356-62.
13. Arnold M., Soerjomataram I., Ferlay J., Forman D. Global incidence of esophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015;64(3):381-7.
14. Richter J.E., Friedenberg F.K. Gastroesophageal reflux disease. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and

- liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt.- 10<sup>th</sup> ed. 2015.
15. El-Serag H.B., Sw. et S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63(6):871-80.
  16. Chow W.H., Finkle W.D., McLaughlin J.K., Frankl H., Ziel H.K., Fraumeni J.F. Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1995;274:474-7.
  17. Lagergren J., Bergström R., Lindgren A., Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New Eng J Med* 1999;340:825-31.
  18. Rubenstein J.H., Taylor J.B. Meta-analysis: the association of esophageal adenocarcinoma with symptoms of gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1222-7.
  19. Nason K.S., Wichienkuer P.P., Awais O., Schuchert M.J., Luketich J.D., O'Rourke R.W., Hunter J.G., Morris C.D., Jobe B.A. Gastroesophageal reflux disease symptom severity, proton pump inhibitor use, and esophageal carcinogenesis. *Arch Surg* 2011;146:851-8.
  20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Бактера. М.: ШИКО, 2011. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Barrett's esophagus. M.: SHIKO, 2011].
  21. Runge T.M., Abrams J.A., Shaheen N.J. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44(2):203-31.
  22. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M., Sørensen H.T., Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *New Engl J Med* 2011;365:1375-83.
  23. Desai T.K., Krishnan K., Samala N., Singh J., Cluley J., Perla S., Howden C.W. The incidence of esophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61:970-6.
  24. Wani S., Puli S.R., Shaheen N.J., Westhoff B., Slehría S., Bansal A., Rastogi A., Sayana H., Sharma P. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:502-13.
  25. Rubenstein J.H., Scheiman J.M., Sadeghi S., Whiteman D., Inadomi J.M. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:254-60.
  26. Rubenstein J.H. Risk factors for Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:408-14.
  27. Cook M.B., Wood S.N., Cash B.D., Young P., Acosta R.D., Falk R.T., Pfeiffer R.M., Hu N., Su H., Wang L., Wang C., Gherman B., Giffen C., Dykes C., Turcotte V., Caron P., Guillemette C., Dawsey S.M., Abnet C.C., Hyland P.L., Taylor P.R. Association between circulating levels of sex steroid hormones and Barrett's esophagus in men: A case-control analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):673-82.
  28. Cronin-Fenton D.P., Murray L.J., Whiteman D.C., Cardwell C., Webb P.M., Jordan S.J., Corley D.A., Sharp L., Lagergren J. Barrett's esophagus, adenocarcinoma consortium (BEACON) investigators. Reproductive and sex hormonal factors and esophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2067-76.
  29. Ali R., Barnes I., Cairns B.J., Finlayson A.E., Bhala N., Mallath M., Beral V. Incidence of gastrointestinal cancers by ethnic group in England, 2001-2007. *Gut* 2013;62(12):1692-703.
  30. Kubo A., Corley D.A. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. *Am J Gastroenterol* 2004;99:582-8.
  31. El-Serag H.B., Petersen N.J., Carter J., Graham D.Y., Richardson P., Genta R.M., Rabeneck L. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004;126:1692-9.
  32. Cook M.B., Kamangar F., Whiteman D.C., Freedman N.D., Gammon M.D., Bernstein L., Brown L.M., Risch H.A., Ye W., Sharp L., Pandeya N., Webb P.M., Wu A.H., Ward M.H., Giffen C., Casson A.G., Abnet C.C., Murray L.J., Corley D.A., Nyrén O., Vaughan T.L., Chow W.H. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J National Cancer Institute* 2010;102:1344-53.
  33. Freedman N.D., Murray L.J., Kamangar F., Abnet C.C., Cook M.B., Nyrén O., Ye W., Wu A.H., Bernstein L., Brown L.M., Ward M.H., Pandeya N., Green A.C., Casson A.G., Giffen C., Risch H.A., Gammon M.D., Chow W.H., Vaughan T.L., Corley D.A., Whiteman D.C. Alcohol intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON consortium. *Gut* 2011;60:1029-37.
  34. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F., Freedman N.D., Whiteman D.C., Bernstein L., Brown L.M., Risch H.A., Ye W., Sharp L., Wu A.H., Ward M.H., Casson A.G., Murray L.J., Corley D.A., Nyrén O., Pandeya N., Vaughan T.L., Chow W.H., Gammon M.D. Body mass index in relation to esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON consortium. *Int J Epidemiol* 2012;41:1706-18.
  35. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H., Buttar N.S., El-Serag H.B., Katzka D.A., Iyer P.G. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1399-12.
  36. Derakhshan M.H., Robertson E.V., Fletcher J., Jones G.R., Lee Y.Y., Wirz A.A., McColl K.E. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastroesophageal barrier in patients with normal endoscopy. *Gut* 2012;61:337-43.
  37. Pandolfino J.E., El-Serag H.B., Zhang Q., Shah N., Ghosh S.K., Kahrilas P.J. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639-49.
  38. Garcia J.M., Splenser A.E., Kramer J., Alsarraj A., Fitzgerald S., Ramsey D., El-Serag H.B. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett's esophagus: A case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:229-38.
  39. Drahos J., Ricker W., Parsons R., Pfeiffer R.M., Warren J.L., Cook M.B. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: An analysis of SEER-medicare data. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(4):282-8.
  40. Lindkvist B., Johansen D., Stocks T., Concin H., Børge T., Almqvist M., Häggström C., Englund A., Hallmans G., Nagel G., Jonsson H., Selmer R., Ulmer H., Tretli S., Stattin P., Manjer J. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer* 2014;14:103.
  41. He Q., Li J.D., Huang W., Zhu W.C., Yang J.Q. Metabolic syndrome is associated with increased risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31): e4338.
  42. Greer K.B., Thompson C.L., Brenner L., Bednarchik B., Dawson D., Willis J., Grady W.M., Falk G.W., Cooper G.S., Li L., Chak A. Association of insulin and insulin-like growth factors with Barrett's esophagus. *Gut* 2012;61:665-72.
  43. McElholm A.R., McKnight A.-J., Patterson C.C., Johnston B.T., Hardie L.J., Murray L.J., Finbar Group. A population-based study of IGF axis polymorphisms and the esophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. *Gastroenterology* 2010;139:204-12.e3.

44. MacDonald K., Porter G.A., Guernsey D.L., Zhao R., Casson A.G. A polymorphic variant of the insulin-like growth factor type I receptor gene modifies risk of obesity for esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology* 2009;33:37-40.
45. Duggan C., Onstad L., Hardikar S., Blount P.L., Reid B.J., Vaughan T.L. Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:934-43.
46. Thompson O.M., Beresford S.A.A., Kirk E.A., Bronner M.P., Vaughan T.L. Serum leptin and adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction. *Obesity* 2010;18:2204-11.
47. Kendall B.J., Macdonald G.A., Hayward N.K., Prins J.B., Brown I., Walker N., Pandeya N., Green A.C., Webb P.M., Whiteman D.C.; Study of digestive health leptin and the risk of Barrett's esophagus. *Gut* 2008;57:448-54.
48. Levine D.M., Ek W.E., Zhang R., Liu X., Onstad L., Sather C., Lao-Sirieix P., Gammon M.D., Corley D.A., Shaheen N.J., Bird N.C., Hardie L.J., Murray L.J., Reid B.J., Chow W.H., Risch H.A., Nyrén O., Ye W., Liu G., Romero Y., Bernstein L., Wu A.H., Casson A.G., Chanock S.J., Harrington P., Caldas I., DeBiram-Beecham I., Caldas C., Hayward N.K., Pharoah P.D., Fitzgerald R.C., Macgregor S., Whiteman D.C., Vaughan T.L. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat Genet* 2013;45:1487-93.
49. Palles C., Chegwidden L., Li X., Findlay J.M., Farnham G., Castro Giner F., Peppelenbosch M.P., Kovac M., Adams C.L., Prenen H., Briggs S., Harrison R., Sanders S., MacDonald D., Haigh C., Tucker A., Love S., Nanji M., de Caestecker J., Ferry D., Rathbone B., Hapeshi J., Barr H., Moayyedi P., Watson P., Zietek B., Maroo N., Gay L., Underwood T., Boulter L., McMurtry H., Monk D., Patel P., Ragnath K., Al Dulaimi D., Murray I., Koss K., Veitch A., Trudgill N., Nwokolo C., Rembacken B., Atherfold P., Green E., Ang Y., Kuipers E.J., Chow W., Paterson S., Kadri S., Beales I., Grimley C., Mullins P., Beckett C., Farrant M., Dixon A., Kelly S., Johnson M., Wajed S., Dhar A., Sawyer E., Roylance R., Onstad L., Gammon M.D., Corley D.A., Shaheen N.J., Bird N.C., Hardie L.J., Reid B.J., Ye W., Liu G., Romero Y., Bernstein L., Wu A.H., Casson A.G., Fitzgerald R., Whiteman D.C., Risch H.A., Levine D.M., Vaughan T.L., Verhaar A.P., van den Brande J., Toxopeus E.L., Spaander M.C., Wijnhoven B.P., van der Laan L.J., Krishnadath K., Wijmenga C., Trynka G., McManus R., Reynolds J.V., O'Sullivan J., MacMathuna P., McGarrigle S.A., Kelleher D., Vermeire S., Cleynen I., Bisschops R., Tomlinson I., Jankowski J. Polymorphisms Near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015;148:367-78.
50. Su Z., Gay L., Strange A., Palles C., Band G., Whiteman D.C., Lescai F., Langford C., Nanji M., Edkins S., van der Winkel A., Levine D., Sasieni P., Bellenguez C., Howarth K., Freeman C., Trudgill N., Tucker A.T., Pirinen M., Peppelenbosch M.P., van der Laan L.J., Kuipers E.J., Drenth J.P., Peters W.H., Reynolds J.V., Kelleher D.P., McManus R., Grabsch H., Prenen H., Bisschops R., Krishnadath K., Siersema P.D., van Baal J.W., Middleton M., Petty R., Gillies R., Burch N., Bhandari P., Paterson S., Edwards C., Penman I., Vaidya K., Ang Y., Murray I., Patel P., Ye W., Mullins P., Wu A.H., Bird N.C., Dallal H., Shaheen N.J., Murray L.J., Koss K., Bernstein L., Romero Y., Hardie L.J., Zhang R., Winter H., Corley D.A., Panter S., Risch H.A., Reid B.J., Sargeant I., Gammon M.D., Smart H., Dhar A., McMurtry H., Ali H., Liu G., Casson A.G., Chow W.H., Rutter M., Tawil A., Morris D., Nwokolo C., Isaacs P., Rodgers C., Ragnath K., MacDonald C., Haigh C., Monk D., Davies G., Wajed S., Johnston D., Gibbons M., Cullen S., Church N., Langley R., Griffin M., Alderson D., Deloukas P., Hunt S.E., Gray E., Dronov S., Potter S.C., Tashakkori-Ghanbaria A., Anderson M., Brooks C., Blackwell J.M., Bramer E., Brown M.A., Casas J.P., Corvin A., Duncanson A., Markus H.S., Mathew C.G., Palmer C.N., Plomin R., Rautanen A., Sawcer S.J., Trembath R.C., Viswanathan A.C., Wood N., Trynka G., Wijmenga C., Cazier J.B., Atherfold P., Nicholson A.M., Gellatly N.L., Glancy D., Cooper S.C., Cunningham D., Lind T., Hapeshi J., Ferry D., Rathbone B., Brown J., Love S., Attwood S., MacGregor S., Watson P., Sanders S., Ek W., Harrison R.F., Moayyedi P., de Caestecker J., Barr H., Stupka E., Vaughan T.L., Peltonen L., Spencer C.C., Tomlinson I., Donnelly P., Jankowski J.A. Esophageal adenocarcinoma genetics consortium; Wellcome trust case control consortium 2. Common variants at the MHC locus and at chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nat Genet* 2012;44:1131-6. doi: 10.1038/ng.2408. Epub 2012 Sep 9.
51. Gharakhani P., Fitzgerald R.C., Vaughan T.L., Palles C., Gockel I., Tomlinson I., Buas M.F., May A., Gerges C., Anders M., Becker J., Kreuser N., Noder T., Venerito M., Veits L., Schmidt T., Manner H., Schmidt C., Hess T., Böhrer A.C., Izbicki J.R., Holscher A.H., Lang H., Lorenz D., Schumacher B., Hackelsberger A., Mayershofer R., Pech O., Vashist Y., Ott K., Vieth M., Weismüller J., Nöthen M.M. Barrett's and esophageal adenocarcinoma consortium (BEACON); esophageal adenocarcinoma genetics consortium (EAGLE); Wellcome trust case control consortium 2 (WTCCC2), Attwood S., Barr H., Chegwidden L., de Caestecker J., Harrison R., Love S.B., MacDonald D., Moayyedi P., Prenen H., Watson R.G., Iyer P.G., Anderson L.A., Bernstein L., Chow W.H., Hardie L.J., Lagergren J., Liu G., Risch H.A., Wu A.H., Ye W., Bird N.C., Shaheen N.J., Gammon M.D., Corley D.A., Caldas C., Moebus S., Knapp M., Peters W.H., Neuhaus H., Risch T., Ell C., MacGregor S., Pharoah P., Whiteman D.C., Jankowski J., Schumacher J. Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a large-scale meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1363-73.
52. Behrens G., Jochem C., Keimling M., Ricci C., Schmid D., Leitzmann M.F. The association between physical activity and gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29:151-70.
53. Coleman H.G., Murray L.J., Hicks B., Bhat S.K., Kubo A., Corley D.A., Cardwell C.R., Cantwell M.M. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Reviews* 2013;71:474-82.
54. Kubo A., Corley D.A. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2323-30; quiz 2331.
55. Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12781-808.
56. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания. *Тер арх* 2015; 8:103-10. [Mayev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases. *Ter arkh* 2015; 8:103-10.]
57. Cullen D., Hawkey G., Greenwood D.H. *pylori* and gastroesophageal reflux disease: a community-based study. *Helicobacter* 2008;13:352e60.
58. O'Connor H.J. Review article: *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117e27.



59. *Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G.* Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1413e17, 1417.
60. *Xie F.J., Zhang Y.P., Zheng Q.Q., Jin H.C., Wang F.L., Chen M., Shao L., Zou D.H., Yu X.M., Mao W.M.* *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6098-107.
61. *Singh S., Garg S.K., Singh P.P., Iyer P.G., El-Serag H.B.* Acid-suppressive medications and risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:1229-37.
62. *Liao L.M., Vaughan T.L., Corley D.A., Cook M.B., Casson A.G., Kamangar F., Abnet C.C., Risch H.A., Giffen C., Freedman N.D., Chow W.H., Sadeghi S., Pandeya N., Whitman D.C., Murray L.J., Bernstein L., Gammon M.D., Wu A.H.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. *Gastroenterology* 2012;142:442-52.
63. *Thrift A.P., Anderson L.A., Murray L.J., Cook M.B., Shaheen N.J., Rubenstein J.H., El-Serag H.B., Vaughan T.L., Schneider J.L., Whitman D.C., Corley D.A.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is not associated with reduced risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111(11):1528-35.
64. *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 metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:620-9.
65. *Beales I.L., Dearman L., Vardi I., Loke Y.* Reduced risk of Barrett's esophagus in statin users: case-control study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2016;61(1):238-46.
66. *Wang K.K., Sampliner R.E.* Diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008. 103. 788-97.
67. *Domper Arnal M.J., Ferrández Arenas Á., Lanás Arbeloa A.* Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015;21(26):7933-43.
68. *Wang K.K., Sampliner R.E.* Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:788-97.
69. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endoscopi* 2012; 76:1087-94.
70. *Shaheen N.J., Weinberg D.S., Denberg T.D., Chou R., Qaseem A., Shekelle P.* Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: Best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157:808-16.
71. American Gastroenterological Association, *Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F., Inadomi J.M., Shaheen N.J.* American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140(3):1084-91.
72. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Соколов В.В., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Зайратьянц Г.О., Кайбышева В.О.* Пищевод Баррета. Клинические рекомендации. М.: Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. 2014. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sokolov V. V., Pirogov S.S., Zayratyants O.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Zayratyants G.O., Kaybysheva V.O.* Barret's esophagus. Clinical guidelines. M.: Russian Gastroenterological Association, 2014].
73. *Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.* Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2014; 2:15-24. [*Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N.* Prospects of acid-related diseases treatment. *Klin. perspektivy gastrojenterol., gepatol.* 2014; 2:15-24].