

АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

А. Коцев

Отделение по гастроентерология, УМБАЛ „Александровска“ – София

ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA

A. Kotzev

Gastroenterology Unit, University Hospital „Aleksandrovska“ – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Аденокарциномът на хранопровода (АКХ) е малигнено заболяване с много ниска преживяемост. Честотата на АКХ се повишава през последните десетилетия и сега АКХ е преобладаващият тип хранопроводен рак в Европа и Северна Америка. Най-важните рискови фактори за развитието на АКХ са гастроезофагеалната рефлуксна болест, баретовият хранопровод и затлъстяването. Лечението на АКХ все още е трудно и недостатъчно ефективно поради късното му диагностициране и ранно метастазиране. Молекулярните промени при карциногенезата на АКХ се изследват интензивно. Използването на нови методи за диагностика, по-широкото приложение на ендоскопското лечение и профилактиката са обещаващи средства за по-голям успех в трудната битка с АКХ.</p> <p>аденокарцином на хранопровода, баретов хранопровод, рискови и протективни фактори, карциногенеза, диагноза, терапия, профилактика</p> <p><i>Д-р Андрей Коцев, д.м., Отделение по гастроентерология, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: dr_andrey_kotzev@abv.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Esophageal adenocarcinoma (EAC) is a malignant disease with very low survival rates. The incidence of EAC is rising during the last decades and now EAC is the predominant type of esophageal cancer in Europe and North America. The main risk factors for the development of EAC are gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and obesity. The treatment of EAC is still difficult and not sufficiently effective, because EAC is diagnosed at late stages and develops early metastases. Molecular changes in the carcinogenesis of EAC are studied intensively. The use of new diagnostic methods, wider use of endoscopic therapy and proper prophylaxis are promising tools for bigger success in the hard battle with EAC.</p> <p>esophageal adenocarcinoma, Barrett's esophagus, risk and protective factors, carcinogenesis, diagnosis, therapy, prophylaxis</p> <p><i>Andrey Kotzev, M. D., Gastroenterology Unit, University Hospital „Aleksandrovska“, 1, Sv. G. Sofiyski Blvd., Bg – 1431 Sofia, e-mail: dr_andrey_kotzev@abv.bg</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Аденокарциномът на хранопровода (АКХ) се определя като малигнена диференцирана жлезиста туморна пролиферация на хранопровода. АКХ е агресивен рак с много неблагоприятна прогноза, с тригодишна преживяемост от 14% и петгодишна преживяемост от 9%. АКХ често се диагностицира в напреднали стадии, а немалка част от случаите с повърхностен субмукозен АКХ са летални поради ранната лимфна инвазия и метастазиране [12, 18]. Честотата на АКХ,

за разлика от плоскоклетъчния карцином на хранопровода, се е увеличила значително през последните три десетилетия и продължава да се увеличава в западните държави [7]. АКХ е раковото заболяване с най-бързо нарастващата честота от всички малигнени заболявания в Западния свят. Тази увеличена честота е особено изразена при мъжете от бялата раса. Според данни на българския национален раков регистър, заболяемостта от рак на хранопровода за 2011 г. е 4.3/100 000 души за мъжете и 1/100 000

души за жените. Честотата на АКХ се увеличава с напредването на възрастта. АКХ най-често (~70% от случаите) е разположен в долната трета на хранопровода.

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Основните рискови фактори за развитието на АКХ са гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) и едно от нейните усложнения – баретовият хранопровод (БХ). Установено е, че при пациентите с повтарящи се и силно изразени симптоми на рефлукс рискът за развитието на АКХ е повишен осемкратно [16]. БХ се определя като промяна на нормалния плоскоклетъчен епител на хранопровода в цилиндричен, обхващащ различна дължина на хранопровода над хранопроводно-стомашната връзка, открива се ендоскопски и след биопсия хистологично се доказва интестинална метаплазия. БХ е прекурсорна лезия на АКХ, която повишава риска от развитието на АКХ до > 100 пъти, но рискът за развитие на АКХ при пациентите с БХ е нисък и според нови данни е 0.25% на година за пациентите без дисплазия и 6% за пациентите с високостепенна дисплазия [26]. Честотата на БХ, подобно на честотата на АКХ се увеличава през последните десетилетия. Интересно е, че увеличената честота на БХ се наблюдава в значително по-ранна възраст при мъжете в сравнение с жените. Това най-вероятно се дължи на ендогенното протективно противовъзпалително действие на естрогена при пременопаузните жени. Повишената честота на БХ в Западните държави може да се обясни с намалената стомашна колонизация с открития от Warren и Marshal бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Данните са противоречиви, но е установена обратнопропорционална връзка между наличието на *H. pylori* и развитието на АКХ, като възможният механизъм за предпазващата роля на инфекцията с *H. pylori* е предизвиканият от нея атрофичен гастрит и последващата понижена секреция на солна киселина в стомаха. В подкрепа на тази хипотеза са и данните за значително по-ниската честота на АКХ в страни с висока степен на инфектираност с *H. pylori*. Инфекцията с *H. pylori* обаче може да предизвика и повишена секреция на солна киселина. Освен това степента на колонизация на *H. pylori* не може да обясни по-високата честота на БХ и АКХ при мъжете от бялата раса.

Все повече се налага мнението, че увеличената честота на БХ и АКХ е свързана със затлъстяването, което е достигнало размера на епидемия в страните с т.нар. западна диета [23]. Някои про-

учвания установяват, че високият индекс на телесна маса (ИТМ) е рисков фактор за развитие на АКХ. Резултатите от ново проучване показват, че абдоминалното затлъстяване, а не ИТМ, е свързано с умерено повишен риск от развитие на АКХ, особено при мъжете [11]. Централният тип затлъстяване се среща по-често при мъжете и това би могло да обясни различията в честотата на АКХ между двата пола. Увеличената абдоминална мазнина механично повишава вътрестомашното налягане и нарушава гастроезофагеалната рефлуксна бариера. Друга възможна връзка, свързваща затлъстяването и повишената честота на АКХ, е предизвиканото възпаление от абдоминалната висцерална мазнина по независим от гастроезофагеалния рефлукс път. Висцералната мазнина, за разлика от подкожната, секретира адипокини (лептин, адипонектини резистин), провъзпалителни цитокини (TNF α , IL1 β и IL6) и хормони (грелин). Повишената висцерална мазнина води до хронично системно възпалително и антиапоптозно състояние, което допринася за развитието на АКХ. Установени са генетични локуси, отговарящи за разпределението на абдоминалната мазнина, ИТМ и затлъстяването. Висцералната мазнина е свързана и с инсулинова резистентност и повишени нива на IGF1. Увеличените стойности на серумния инсулин, IGF1 и намалението на инсулин-свързващия протеин увеличават риска от БХ. Ново проучване установява, че захарният диабет II тип е рисков фактор за БХ, независимо от затлъстяването [13].

Високият прием на хранителна мазнина, храни, богати на холестерол и животински протеини, са рискови фактори за развитие на АКХ. Обширен метаанализ установява, че месото, червеното месо и месото, приготвено на барбекю, увеличават риска от АКХ [21]. Тези данни съвпадат с част от резултатите и от българско проучване за изследване на рисковите и протективните фактори за развитие на АКХ. Според това проучване като диетични рискови фактори за развитието на хранопроводен карцином се определят консумацията на печено месо и пържени ястия, както и консумацията на животински мазнини, месни продукти и свинско месо [1].

Данните са противоречиви, но ниският прием на плодове, зеленчуци и хранителни фибри се приема от някои изследователи за рисков фактор за развитието на АКХ. Според нови данни от обширното проучване European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC) консумацията на различни зеленчуци и/или плодове не е свързана с риск за АКХ [14].

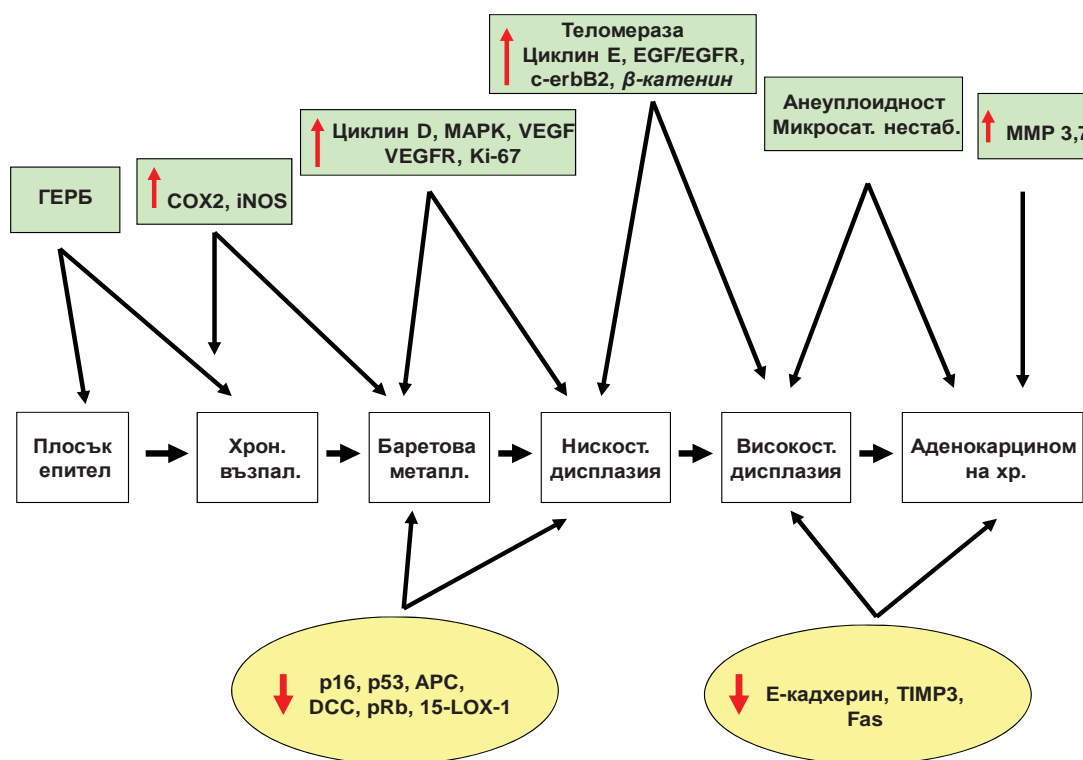
Тютюнопушенето е рисков фактор за развитието на АКХ, въпреки че някои проучвания не

намират връзка. Според данните от ново проучване, рискът за развитие на АКХ е значително увеличен при пушачите и е свързан с продължителността на пушенето [11]. Не е установена връзка между употребата на алкохол и риска от развитие на АКХ [11].

Противоречиви са данните за фамилно унаследяване при развитието на БХ и АКХ. Ново геномно проучване установява нови локуси, предразполагащи към развитието на БХ и АКХ. Те включват: 19p13 в *CRTC1* (кодиращ CREB-регулиран транскрипционен коактиватор), чиято аберантна активация е свързана с онкогенна активност; 9q22 в *BARX1*, който кодира транскрипционен фактор, отговорен за хранопроводното развитие; 3p14, близо до транскрипционния фактор *FOXP1*, който регулира развитието на хранопровода [17]. За развитието на АКХ значима роля играе и генетичният полиморфизъм от страна на организма, включващ множество цитокини, ензимни системи и растежни фактори: IL-10, IL-1 β , циклооксигеназа-2 (*COX-2*), IGF и др.

КАРЦИНОГЕНЕЗА И МОЛЕКУЛЯРНИ ПРОМЕНИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Карциногенезата на АКХ е все още неизяснена. Тя е сложен многоетапен процес с множество генетични и епигенетични увреждания. Подобно на колоректалния рак и при развитието на АКХ се възприема т.нар. метаплазия-дисплазия-аденокарцином последователност. Дисплазията при развитието на АКХ е хистологична проява на увреждания в гените и свързаните с тях протеини. Молекулярните промени при развитието на АКХ включват: активиране на онкогени и на теломеразата, увеличена клетъчна пролиферация, потискане на тумор-супресорни гени и апоптозата, хромозомни аберации, увреждане на клетъчната адхезия и диференциране, както и ранна неоангиогенеза (фиг. 1). Основните молекули, които участват в карциногенезата на АКХ са: p53, p16, pRb, циклини A, D и E, *COX2*, mitogen activated protein kinase (*MAPK*), *EGF/EGFR*, *VEGF/VEGFR*, E-кадхерин, теломераза и матриксни металопроотеинази [4].



Фиг. 1. Молекулярни промени при развитието на аденокарцином на хранопровода. GERB – гастроезофагеална рефлексна болест; APC – adenomatous polyposis coli; COX-2 – cyclooxygenase-2; DCC – deleted in colorectal cancer; EGF – epidermal growth factor; EGFR – epidermal growth factor receptor; iNOS – inducible nitric oxide synthase; 15-LOX-1 – 15-lipoxygenase-1; MAPK – mitogen activated protein kinase; MMP – matrix metalloproteinases; pRb – retinoblastoma protein; TIMP3 – tissue inhibitor of metalloproteinases-3; VEGF – vascular endothelial growth factor; VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor

ПРОИЗХОД НА МАЛИГНЕНИТЕ КЛЕТКИ ПРИ РАЗВИТИЕТО НА АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Спорен е произходът на метапластичните клетки при възникването на БХ. Съществуват няколко основни хипотези: 1. проксимална миграция на стомашен цилиндричен епител или цилиндричен епител от ГЕВ; 2. трансдиференциация на увредените стволони клетки в папилите на възпаления плоскоклетъчен епител (*de novo* метаплазия); 3. миграция на стволони клетки в областта на шийката на хранопроводните жлези след увреждане на плоския епител (дукталноклетъчна метаплазия, или т.нар. епително-мезенхимен преход); 4. активиране на резидуални ембрионални клетки в гастроезофагеалната връзка; 5. миграция на костномозъчни стволони клетки. Установено е, че баретовите метапластични жлези са клонални и съдържат множество стволони клетки [8]. Данните от ново проучване с мишки сочат, че в базалния слой на хранопровода съществува активна популация от стволони клетки, като различните субпопулации имат различни способности за диференциация и пролиферация [6]. Съществуват противоречиви данни дали инвазивният АКХ се развива от един отделен клон на малигнените клетки или от взаимодействието на множество олигоклонални малигнени лезии (полева канцеризация). Затова и ранната неоплазия хистологично може да бъде представена като отделен участък, мултифокална или разположена до диспластична тъкан, като тези модели не се изключват взаимно. За БХ е характерна генетична и фенотипна хетерогенност, като е установено, че клоналното разнообразие може да предскаже прогресирането на БХ до АКХ [19].

РОЛЯ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО ПРИ РАЗВИТИЕТО НА АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Възпалението играе основна роля в патогенезата на АКХ, подобно на много други малигнени заболявания при човека. Дуоденогастралното рефлуксно съдържимо (солна киселина, пепсин, гастрин, жлъчни киселини, панкреасни ензими и др.) уврежда хранопроводната лигавица, повишава експресията на COX-2 и активира пролиферативни сигнални пътища чрез protein kinase C (PKC), MAPK и phosphatidylinositol-3 kinase (PI3/Akt). Образуваните свободни кислородни радикали и цитокини увреждат ДНК и протеините, настъпва пероксидацията на липидните мембрани и активиране на клетъчния цикъл. Едновременно с това антиоксидантната защита е намалена, като се установя-

ва намалена експресия на глутатион-S-трансферазата, глутатион-пероксидазата и манган супероксид дисмутазата.

РОЛЯ НА ХРАНОПРОВОДНИЯ МИКРОБИОМ ПРИ РАЗВИТИЕТО НА АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Нова насока в изследването на патогенезата на АКХ е изследването на промените в хранопроводния микробиом, подобно на промените, наблюдавани при развитието на стомашния и дебелочревния рак. Установено е значимо намаление на Gram(+) бактерии и увеличение на Gram(-) бактерии при БХ. Липополизахаридите, главната съставна част на външната мембрана при Gram-негативните бактерии, може да повишат експресията на провъзпалителни цитокини чрез сигналните пътища на TLR4 и NF-κB. Данни от ново проучване на хранопроводния микробиом показват намаление на броя на бактериите от всички родове при случаите с ГЕРБ и БХ, с изключение на *Campylobacter* (с доминантен вид *Campylobacter concisus*), докато такава връзка при случаите с АКХ не е наблюдавана. В това проучване е установено и значимо увеличение на свързания с карциногенезата IL-18 при случаите с ГЕРБ и БХ, колонизирани от *Campylobacter* [3].

КЛИНИЧНА КАРТИНА И ЛАБОРАТОРНИ ПРОМЕНИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Най-честите клинични симптоми при АКХ, които за съжаление са късни, включват: засилваща се дисфагия, отслабване на тегло, тежест и/или болка зад гръдната кост, рефлуксни оплаквания, единфагия, болки в епигастриума, анемия, отпадналост, хематемеза, мелена, гадене и повръщане, регургитация на несмяяна храна, лош дъх и хълцане. Възможно е да се наблюдават неподдаваща се на лечение кашлица и рекурентна пневмония, поради развитието на хранопроводно-респираторна фистула при част от пациентите с АКХ. Дрезгав глас възниква при засягане на рекурентния ларингеален нерв от самия тумор или от метастатични лимфни възли. При пациенти над 40-годишна възраст със затруднения в гълтането трябва задължително да се изключи карцином на хранопровода! Лабораторните промени при АКХ са неспецифични и обикновено включват анемия (желязодефицитна или по типа на анемията при хронични заболявания) и хипоалбуминемия. За сега не съществуват утвърдени специфични серологични показатели за АКХ. Ново проучване обаче установява, че повишените при АКХ че-

тири серумни протеина biglycan, annexin-A6, myeloperoxidase и S100-A9 (B-AMP), могат да служат като биопанел за ранно неинвазивно диагностициране на АКХ [31].

ДИАГНОЗА, СТАДИРАНЕ И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Ендоскопското изследване с множество биопсии е основният метод за диагностициране на АКХ, като за субмукозните инфилтративни тумори може да се използва и т.нар. bite-on-bite техника или ендоскопски-ултразвуково насочена тънкоигленна аспирационна биопсия. Четковата цитология има своята роля в диагностиката на АКХ, особено в съчетание с флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH). Поради проблемите с патологичната диагноза на дисплазията се развиват ендоскопски техники, които биха позволили установяването на дисплазията *in situ*. Такива са “силно увеличаващата ендоскопия”, хромоскопията, конфокалната микроскопия, мултифотонната микроскопия, NBI техниката и различни видове спектроскопичен анализ. Друг начин за подобряване на диагностиката на БХ, дисплазията и АКХ е използването на тъканни биомаркери, изследвани чрез имунохистохимия или FISH. Най-често промени се установяват при маркерите p53, p16, Ki-67, PCNA, pRb, Vax, COX-2, E-кадхерин, циклин D1 и EGFR [30]. Молекуллярните биомаркери могат да се използват в бъдеще като прогностични фактори за развитието на АКХ, както и за създаване и мониториране на прицелно молекулярнобиологично лечение. Значението на рентгеноконтрастното изследване на хранопровода за установяване на АКХ е намаляло, като трябва да се избягва при съмнение за АКХ в горната трета на хранопровода поради риск от аспирация. Рентгеноконтрастното изследване на хранопровода е от полза при оценяването на подозирана хранопроводно-респираторна фистула преди поставянето на стент.

АКХ се стадира по TNM системата. Използва се ендоскопската оценка на тумора, като при ранен рак ендоскопската мукозна резекция (EMR) и изследването на материала може да определят дълбочината на туморната инвазия. Основен метод за стадиране на АКХ преди терапията е ендоскопската ехография, а при необходимост се извършват лапароскопия и медиастиноскопия. За откриване на метастази при АКХ се използват компютърна томография, магнитнорезонансна томография и позитронна емисионна томография.

Диференциална диагноза на АКХ може да се направи с плоскоклетъчен карцином на хранопровода, с редките малкоклетъчен карцином на хранопровода и малигнен меланом, с доброкачествени епителни тумори като папилом, аденом и възпалителен фиброиден полип, с малигнени неепителни тумори като лимфом и сарком, с доброкачествени неепителни тумори като гастроинтестинален стромален тумор, гранулозоклетъчен тумор, фиброваскуларен полип, хамартом, хемангиом и липом, с метастатичен карцином най-често с първично огнище меланом или рак на млечната жлеза, както и с ахалазия, ГЕРБ и доброкачествена стриктура.

ЛЕЧЕНИЕ НА АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Лечението на АКХ е мултидисциплинарно, индивидуализирано и се определя в зависимост от стадия. То включва ендоскопска терапия, хирургия, химио- и лъчетерапия. Радикална хирургична терапия е възможна при около 25% от пациентите поради късното установяване на болестта. Необходима е оценка на състоянието на пациента: възраст, общ статус, хранителен статус и придружаващи заболявания, преди да се вземе терапевтично решение от онкокомисията. Ендоскопската терапия, чрез различни методи за EMR и ендоскопска субмукозна дисекция, се е превърнала в стандарт за лечението на ранния АКХ. Подходящи за ендоскопската терапия са само повърхностните тумори, които обхващат m1 и m2, плоски или полипоидни < 2 cm или вдлъбнати до 1 cm, добре диференцирани и оценени ендоехографски със сонда с честота 20-30 MHz. Резултатите от някои проучвания обаче показват добри резултати от ендоскопското лечение и при пациенти с m3 и sm1 АКХ. Данните от ново проучване сочат, че термалната аблация с аргонплазмена коагулация на резидуалния БХ след ендоскопска резекция на ранен АКХ води до значително намаляване на рецидив на неоплазията в сравнение само с ендоскопско наблюдение [20]. Препоръките от голямо ново проучване, основано на т.нар. Delphi метод, гласят, че след премахване на видимите лезии с високостепенна дисплазия/T1m чрез EMR, оставащият сегмент с БХ трябва да се ерадикира независимо от това дали в него се установява дисплазия [2]. Радиочестотната аблация в момента е най-добрата аблационна техника за лечение на плоска високостепенна дисплазия и за ерадикация на резидуален БХ след фокална EMR. При пациентите в стадии II-III е възможно да се осъществи неoadювантна комбинирана химиорадиотерапия,

последвана от хирургия. Палиативната терапия на АКХ включва химиотерапия, лъчетерапия, както и ендоскопска палиативна терапия: лазерна, аргон-плазмена коагулация, фотодинамична терапия, цитотоксична инжекционна терапия, дилатация и поставяне на хранопроводни стентове или създаване на перкутанна ендоскопска гастростомия.

ПРОФИЛАКТИКА НА АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Профилактиката на АКХ е трудно осъществима поради все още неизяснените механизми на карциногенезата при АКХ. Данните от нов метаанализ сочат, че високата консумация на бяло месо има предпазващо действие срещу АКХ, като се предполага, че това е свързано с липсата на хемово желязо в бялото месо [21]. Нов метаанализ открива значима обратна връзка между приема на диетична фолиева киселина и риска от развитие на АКХ [27]. Друг метаанализ доказва, че физическата активност е свързана с намален риск от АКХ [24]. Установено е и че съществува обратна връзка между слънчевото ултравиолетово излъчване и риска от АКХ [28]. Съществуват противоречиви данни за ролята на инхибиторите на протонната помпа (ИПП) при предпазване от АКХ. Резултатите от проучване с плъхове поставят въпроси за ролята на стомашната киселина и токсичността на алкалния дуоденален рефлукс при увреждането на хранопроводния епител. Според тези резултати, потискането на стомашната киселина при дуоденален рефлукс води до повишаване на възпалителните промени, интестинална метаплазия и пролиферативна активност, като ИПП потискат остро възпаление, но хроничните възпалителни промени се задържат [22]. От друга страна, данните от нов обширен метаанализ от 2014 г. сочат, че използването на ИПП е свързано с намален риск от АКХ и/или високостепенна дисплазия при пациенти с БХ [25]. Ролята на аспирина като протективен фактор при АКХ е все още неизяснена. В момента се провежда голямо мултицентрово рандомизирано проучване (AspECT), чиято главна цел е да се установи ползата от потискането на киселинността с ниски или високи дози езомепразол със или без аспирин за намаляване на риска от АКХ при пациенти с БХ.

СКРИНИНГ И НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

Скринингът за АКХ най-често е ендоскопски, като неендоскопските техники включват цитология, молекулярен скрининг и капсулна ендоско-

пия. В момента не се препоръчва да се извършва скрининг за БХ в общата популация. Необходим е индивидуален подход при определени популации с по-висок риск, като бели мъже над 50-годишна възраст с изразени и дълготрайни симптоми на гастро-езофагеален рефлукс. Липсват рандомизирани проучвания, подкрепящи ролята на ендоскопския контрол при пациентите с БХ. Данните от множество ретроспективни проучвания обаче сочат, че има статистически значимо подобрене в преживяемостта при случаите с АКХ, които са установени ендоскопски, в сравнение с тези, които се представят със симптоми. Данните от ново обширно популационно базирано кохортно проучване показват, че участието в адекватно осъществена програма за наблюдение на БХ намалява смъртността от АКХ [29]. В друго ново проучване обаче е установено, че ендоскопското наблюдение при пациенти с БХ, не е свързано със значително намален риск от смърт от АКХ [5]. Икономическите анализи предполагат, че периодичното наблюдение на пациенти с диспластичен БХ е икономически ефективно, докато наблюдението при повечето пациенти с недиспластичен БХ е малко вероятно да бъде икономически ефективно [10]. Персистирането на недиспластичен БХ след няколко ендоскопски изследвания определя пациентите, които са с нисък риск от развитие на АКХ и интервалите за наблюдение могат да бъдат удължени или наблюдението да бъде спряно [9].

Нов метод, който може да се използва както за скрининг, така и за наблюдение при БХ, е частично вълновата спектроскопска микроскопия, или т.нар. наноцитология. Този метод измерва степента на безпорядък, като характеризира пространствената хетерогенност на количествените разпределения на макромолекулите. Данните от ново проучване показват, че чрез наноцитология могат да бъдат установени наноструктурни промени в проксималния нормален плоскоклетъчен хранопроводен епител („полеви ефект“) при пациенти с дистален АКХ или диспластичен БХ [15].

В заключение, късното диагностициране, неизяснената патогенеза и липсата на достатъчно данни за действаща профилактика на аденокарцинома на хранопровода са причини за все още крайно неблагоприятната прогноза при този вид рак.

Библиография

1. Коцев, И., М. Атанасова, Б. Маневска и др. Рискови и протективни фактори за полипи на хранопровода и хранопроводен рак. – Бълг. Хепатогастроентер., 2007, № 1, 27-33.

2. Bennett, C. et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. – *Gastroenterology*, 143, 2012, № 2, 336-346.
3. Blackett, K. L. et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? – *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 37, 2013, № 11, 1084-1092.
4. Clemons, N. J., W. A. Phillips et R. V. Lord. Signaling pathways in the molecular pathogenesis of adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. – *Cancer Biol. Ther.*, 14, 2013, № 9, 782-795.
5. Corley, D. A. et al. Impact of endoscopic surveillance on mortality from Barrett's esophagus-associated esophageal adenocarcinomas. – *Gastroenterology*, 145, 2013, № 2, 312-319.e1.
6. DeWard, A. D., J. Cramer et E. Lagasse. Cellular heterogeneity in the mouse esophagus implicates the presence of a nonquiescent epithelial stem cell population. – *Cell Rep.*, 9, 2014, № 2, 701-711.
7. Dikken, J. L. et al. Increased incidence and survival for oesophageal cancer but not for gastric cardia cancer in the Netherlands. – *Eur. J. Cancer*, 48, 2012, № 11, 1624-1632.
8. Franks, I. Barrett esophagus: New insights into the stem cell organization of Barrett esophagus. – *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 9, 2012, № 3, 125.
9. Gaddam, S. et al. Persistence of nondysplastic Barrett's esophagus identifies patients at lower risk for esophageal adenocarcinoma: results from a large multicenter cohort. – *Gastroenterology*, 145, 2013, № 3, 548-553.e1.
10. Gordon, L. G. et al. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of non-dysplastic Barrett's esophagus. – *Gastrointest. Endosc.*, 79, 2014, № 2, 242-256.e6.
11. Hardikar, S. et al. The role of tobacco, alcohol, and obesity in neoplastic progression to esophageal adenocarcinoma: a prospective study of Barrett's esophagus. – *PLoS ONE*, 8, 2013, № 1:e52192.
12. Hur, C. et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. – *Cancer*, 119, 2013, № 6, 1149-1158.
13. Iyer, P. G. et al. Association of Barrett's esophagus with type II diabetes mellitus: results from a large population-based case-control study. – *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, 2013, № 9, 1108-1114.e5.
14. Jeurink, S. M. et al. Variety in vegetable and fruit consumption and the risk of gastric and esophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. – *Int. J. Cancer*, 131, 2012, № 6, E963-73.
15. Konda, V. J. et al. Nanoscale markers of esophageal field carcinogenesis: potential implications for esophageal cancer screening. – *Endoscopy*, 45, 2013, № 12, 983-988.
16. Lagergren, J. et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. – *N. Engl. J. Med.*, 340, 1999, № 11, 825-831.
17. Levine, D. M. et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. – *Nat. Genet.*, 45, 2013, № 12, 1487-1493.
18. Li, Z. et al. Intramucosal esophageal adenocarcinoma: primum non nocere. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 145, 2013, № 6, 1519-1524.e3.
19. Maley, C. C. et al. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma. – *Nat. Genet.*, 38, 2006, № 4, 468-473.
20. Manner, H. et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). – *Endoscopy*, 46, 2014, № 1, 6-12.
21. Naranjo, B., M. R. Cox et G. D. Eslick. Meat consumption and risk of developing esophageal cancer: A meta-analysis. – *Am. J. Cancer Epidemiol. Prevent.*, 1, 2013, № 1, 36-54.
22. Nasr, A. O. et al. Acid suppression increases rates of Barrett's esophagus and esophageal injury in the presence of duodenal reflux. – *Surgery*, 151, 2012, № 3, 382-390.
23. Ryan, A. M. et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: Epidemiology, etiology and new targets. – *Cancer Epidemiol.*, 35, 2011, № 4, 309-319.
24. Singh, S. et al. Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. – *BMC Gastroenterol.*, 2014, 14:101. doi:10.1186/1471-230X-14-101.
25. Singh, S. et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. – *Gut*, 63, 2014, № 8, 1229-1237.
26. Spechler, S. J. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. – *JAMA*, 310, 2013, № 6, 627-636.
27. Tio, M. et al. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. – *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 29, 2014, № 2, 250-258.
28. Tran, B. et al. Association between ambient ultraviolet radiation and risk of esophageal cancer. – *Am. J. Gastroenterol.*, 107, 2012, № 12, 1803-1813.
29. Verbeek, R. E. et al. Surveillance of Barrett's esophagus and mortality from esophageal adenocarcinoma: a population-based cohort study. – *Am. J. Gastroenterol.*, 109, 2014, № 8, 1215-1222.
30. Volkweis, B. S. et al. Ki-67 antigen overexpression is associated with the metaplasia-adenocarcinoma sequence in Barrett's esophagus. – *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2012; doi: 10.1155/2012/639748.
31. Zaidi, A. H. et al. Evaluation of a 4-protein serum biomarker panel-biglycan, annexin-A6, myeloperoxidase, and protein S100-A9 (B-AMP)-for the detection of esophageal adenocarcinoma. – *Cancer*, 120, 2014; № 24, 3902-3913.

Поступил за печат на 27 юли 2015 г.