

[DOI:10.26104/NNTIK.2023.48.21.024](https://doi.org/10.26104/NNTIK.2023.48.21.024)

Джумалиев Э.А., Абдылдаев Т.А.

**КЫЗЫЛ ӨҢГӨЧ РАГЫ: ТОБОКЕЛДИК ФАКТОРЛОРУ
ЖАНА ГЕНЕТИКАЛЫК АССОЦИАЦИЯЛАР**

Джумалиев Э.А., Абдылдаев Т.А.

**РАК ПИЩЕВОДА: ФАКТОРЫ РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АССОЦИАЦИИ**

E. Dzhumaliev, T. Abdylidaev

**ESOPHAGEAL CANCER: RISK FACTORS AND
GENETIC ASSOCIATIONS**

УДК: 616.329-006.6-056.7

Жагымсыз божомол жана кызыл өңгөч рагы (КӨР) оорусунун көбөйүшү дарылоо баиталганга чейин маанилүү болгон аныктоо жана божомолдоо ыкмаларын өркүндөтүү зарылдыгын баса белгилейт. Кызыл өңгөч рагы дүйнөдөгү эң көп өлүмгө дуушар кылган залалдуу ишикттердин бири. КӨР менен ооруган бейтаптарды колдоонун жана дарылоонун жаакшырышына карабастан, жалпы жыйынтык 5 жылдык аман калуу (≈10%) жана эзофагэктомиядан кийин 5 жылдык аман калуу (≈15-40%) жагынан өтө начар бойдон калууда. Кызыл өңгөчтүн рагы көбүнчө кеч аныкталат, анын негизги себеби эрте клиникалык оору белгилеринин жокутугу. Химиотерапияга жаакшы жооп бере турган бейтаптарды аныктай алган же алдын ала айта турган так биомаркерлер бейтаптарга туура терапияны тандоодо жардам берет. Сезимтал гендерди жана биомаркерлерди аныктоо бейтаптардын дарылоого реакциясын божомолдоого жардам берет, ошол эле учурда алардын аман калуу көрсөткүчтөрүн жогорулатат.

Негизги сөздөр: кызыл өңгөч, кызыл өңгөч рагы, тобокелдик факторлору, химиотерапия, гендер, ассоциациялар, диагностика, дарылоо.

Неблагоприятный прогноз и растущая заболеваемость раком пищевода (РП) подчеркивают необходимость совершенствования методов выявления и прогнозирования, которые необходимы до начала лечения. Рак пищевода является одним из самых смертоносных злокачественных новообразований во всем мире. Несмотря на улучшения в ведении и лечении пациентов с РП, общий результат остается очень плохим в отношении общей 5-летней выживаемости (≈10%) и 5-летней выживаемости после эзофагэктомии (≈15-40%). Рак пищевода часто диагностируется на поздних стадиях, основной причиной чего является отсутствие ранних клинических симптомов. Точные биомаркеры, которые могли бы предсказать или идентифицировать пациентов, которые могут хорошо реагировать на химиотерапию, могут помочь в выборе подходящей терапии для пациентов. Выявление чувствительных генов и биомаркеров также может помочь в прогнозировании реакции пациентов на лечение и одновременно повысить показатели их выживаемости.

Ключевые слова: пищевод, рак пищевода, факторы риска, химиотерапия, гены, ассоциации, диагностика, лечение.

The unfavorable prognosis and the growing incidence of esophageal cancer (esophageal cancer) emphasize the need to improve the methods of detection and prediction that are necessary before starting treatment. Esophageal cancer is one of the deadliest malignant neoplasms worldwide. Despite improvements in the management and treatment of patients with RP, the overall outcome remains

very poor in terms of overall 5-year survival (≈10%) and 5-year survival after esophagectomy (≈15-40%). Esophageal cancer is often diagnosed at late stages, the main reason for which is the absence of early clinical symptoms. Accurate biomarkers that could predict or identify patients who may respond well to chemotherapy may help in choosing the appropriate therapy for patients. The identification of sensitive genes and biomarkers can also help in predicting patients' response to treatment and at the same time increase their survival rates.

Key words: esophagus, esophageal cancer, risk factors, chemotherapy, genes, associations, diagnosis, treatment.

Введение. Рак пищевода остается неотъемлемой причиной смертности от рака, и показатели заболеваемости во всем мире резко возросли более чем в 6 раз [1]. Уровень заболеваемости раком пищевода значительно варьируется в зависимости от локализации. Плоскоклеточный рак пищевода (ПРП) имеет высокую распространенность в Восточной Азии, Восточной и Южной Африке и Южной Европе [2]. Однако уровень заболеваемости ПРП низок в Северной Америке и других частях Европы [3]. Эти географические различия показывают, что этническая принадлежность, генетические факторы и образ жизни – все это играет определенную роль в развитии ПРП. Пищевод Барретта, метапластическая трансформация нормальной плоскоклеточной слизистой оболочки пищевода в столбчатую выстилку, является единственным известным предшественником аденокарциномы пищевода; его наличие увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода в 30-40 раз [4,5]. Выявление, изучение и вмешательство во все потенциальные факторы риска, может оказать важное влияние на показатели заболеваемости аденокарциномой пищевода. В настоящее время только около 5% пациентов с диагнозом аденокарцинома пищевода имеют предраковый диагноз пищевода Барретта. Таким образом, выявление факторов риска и проведение эффективного постдиагностического вмешательства могло бы помочь в разработке моделей, которые позволили бы более эффективно проводить скрининг пациентов на пищевод Барретта [6]. За последние два десятилетия было проведено множество исследований с различными размерами выборки и исследовательскими схемами,

чтобы помочь лучше понять этиологию и факторы риска развития аденокарциномы пищевода и пищевода Барретта. Согласно результатам этих исследований, потенциальными факторами риска постановки диагноза аденокарциномы пищевода являются белая раса, мужской пол, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), курение сигарет (или наличие курения в анамнезе) и ожирение.

Цель обзора – изучить факторы риска и генетические ассоциации при раке пищевода по данным современной литературы.

Материал и методы исследования. Материалом исследования явились литературные источники, опубликованные в базе Pubmed, Scopus, Medline, Cochrane, в которых были освещены современные данные о раке пищевода. В литературный поиск были включены ключевые слова «рак пищевода», «аденокарцинома пищевода», «распространенность», «факторы риска», «этиология», «алкоголь», «курение», «генетические aberrации», «молекулярная характеристика», «полиморфизм генов», «регуляция генов». В данных статьях использованы методы дескриптивной и аналитической эпидемиологии, кросс-секционное изучение, исследования методом «случай-контроль».

Результаты обзора. Факторы риска развития рака пищевода. Демография. Сообщалось, что существует повышенный риск постановки диагноза аденокарциномы пищевода у лиц старше 50 лет, но не было обнаружено тенденции к увеличению величины риска после 50 лет [7]. Расово белые люди имеют в 2 раза больший риск развития аденокарциномы пищевода, чем латиноамериканцы, и в 3-4 раза больший риск развития рака пищевода у латиноамериканцев, по сравнению с чернокожими [8]. Исследование распространенности пищевода Барретта, проведенное в США с использованием эндоскопии, показало, что его распространенность среди белых, не являющихся испаноязычными, составила 6,1% по сравнению с 1,7% - среди испаноязычных и 1,6% - среди чернокожих. Таким образом, значительная часть различий в риске развития рака, обусловленных расой/этнической принадлежностью, может быть причиной различий в риске постановки диагноза пищевода Барретта [9]. Кроме того, соотношение мужчин и женщин среди пациентов с болезнью пищевода Барретта составляет примерно 2:1,14. Однако уровень заболеваемости аденокарциномой пищевода у мужчин в 38 раз выше, чем у женщин, что может свидетельствовать о том, что у мужчин не только больше шансов заболеть болезнью пищевода Барретта, но и, если у них она есть, возможно, тогда вероятность того, что их диагноз прогрессирует до рака, будет выше [10].

При ПРП частота случаев среди чернокожих мужчин была значительно выше по сравнению с чер-

нокожими женщинами (15,8 на 100 000 человеко-лет и 4,7 на 100 000 человеко-лет соответственно). У белых мужчин также был более высокий уровень инцидентов, чем у белых женщин (7,1 на 100 000 человеко-лет и 2,0 на 100 000 человеко-лет соответственно). Соотношение заболеваемости ПРП среди мужчин и женщин составило 1,8 среди белых, 2,9 среди чернокожих и > 4 среди испаноязычных, американских индейцев / уроженцев Аляски и азиатов/жителей Тихоокеанских островов. На долю ПРП приходится 87% всех случаев рака пищевода у чернокожих, но только 45% у белых [10]. Значительно повышенный уровень частоты у чернокожих и мужчин, коррелировал с их образом жизни, таким как курение и употребление алкоголя.

Курение. Курение является фактором риска, связанным как с болезнью Барретта, так и с аденокарциномой пищевода. Сообщалось, что курильщики в настоящее время имеют повышенный риск развития аденокарциномы пищевода по сравнению с некурящими [отношение шансов (ОШ) = 1,96; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,64-2,34]. Пол и продолжительность отказа от курения также являются факторами риска развития аденокарциномы пищевода. У мужчин с курением в анамнезе риск развития аденокарциномы пищевода был несколько выше (ОШ = 2,10; 95% ДИ 1,71–2,59), чем у женщин (OR = 1,74; 95% ДИ 1,21-2,51). Лица, которые бросили курить сигареты в течение 10 лет, по-прежнему имели повышенный риск развития аденокарциномы пищевода по сравнению с теми, кто никогда не курил (ОШ = 1,72; 95% ДИ 1,38-2,15). Продолжение курения также увеличивает риск прогрессирования пищевода Барретта в рак. Курение также было основной причиной ПРП, где ОШ составил 2,9 (95% ДИ 2,1-4,1); ОШ у мужчин был выше, чем у женщин (4,0 против 2,7 соответственно). Нынешний курильщик подвержен большему риску, чем бывший курильщик. Общее количество выкуриваемых пачек в год также коррелировало с увеличением риска развития ПРП. У тех, кто выкуривал более 30 пачек сигарет в год, ОШ составляло 4,1 (95% ДИ 2,7-6,2), и этот показатель был выше у мужчин, чем у женщин (5,5 против 4,0 соответственно) [11].

Потребление алкоголя. Этанол метаболизируется алкогольдегидрогеназой с образованием ацетальдегида. Ацетальдегид взаимодействовал с ДНК и производил аддукты ДНК, индуцирующие генную мутацию. Таким образом, алкоголь является одним из факторов риска развития рака верхних отделов пищеварительного тракта. Среднее еженедельное потребление алкоголя превышало 170 г, и ОШ был значительно увеличен у пациентов с ПРП, но не у пациентов с аденокарциномой пищевода. Уровень ОШ был повышен у мужчин и женщин с ПРП, которые потребляли более 210 г и 70 г в неделю соответственно [12].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. ГЭРБ является одним из важных факторов риска как для пищевода Барретта, так и для аденокарциномы пищевода. Примерно у 10% пациентов с диагнозом ГЭРБ развивается пищевод Барретта. Пациенты, испытывающие рецидивирующую изжогу или срыгивание, имеют примерно в 5 раз повышенный риск прогрессирования аденокарциномы пищевода по сравнению с пациентами без симптомов, связанных с ГЭРБ [13-15].

Диета. Сообщалось, что потребление омега-3 жирных кислот, полиненасыщенных жиров, общего количества клетчатки, клетчатки из фруктов и овощей, диетического витамина С и бета-каротина, а также витамина Е связано со снижением риска развития пищевода Барретта. Потребление фруктов, овощи и нежареная рыба – это защитная мера, которая может бороться с пищеводом Барретта (ОШ = 0,35; 95% ДИ 0,20-0,64) по сравнению с “западной” диетой, которая включает больше фаст-фуда и мяса. Люди с более высоким риском развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода могут извлечь пользу из сокращения потребления красного мяса и увеличения потребления фруктов и овощей [16].

Ожирение и состав тела. Ожирение является фактором риска развития аденокарциномы пищевода. Как индекс массы тела (ИМТ), так и повышенное абдоминальное ожирение также связаны с риском развития рака. Сообщалось, что ИМТ выше 25 был связан с повышенным риском развития аденокарциномы пищевода, как у мужчин (ОШ = 2,2; 95% ДИ 1,8-2,7), так и у женщин (ОШ = 1,9; 95% ДИ 1,5-2,5) [30]. Риск также повышался при большем ИМТ уровне. Мужчины и женщины, страдающие ожирением, имели более высокий риск развития аденокарциномы пищевода (ОШ = 2,4; 95% ДИ 1,9-3,2 и ОШ = 1,9; 95% ДИ 1,5-2,5 соответственно), чем у мужчин и женщин с избыточным весом (ОШ = 1,8; 95% ДИ 1,5–2,2 и ОШ = 1,5; 95% ДИ 1,1-2,2 соответственно). Эти сообщения свидетельствуют о зависимости дозы от риска развития аденокарциномы пищевода и увеличения ИМТ ($p < 0,001$) [17].

Однако высокий уровень ИМТ значительно снижал риск развития ПРП [скорректированный относительный риск (ОР) для верхнего и нижнего квинтилей ИМТ составил 0,38; 95% ДИ 0,23-0,62]. Скорректированный относительный риск составил 0,67 (95% ДИ 0,49-0,93) для ИМТ 25-29,9 и 0,47 (95% ДИ 0,24-0,94) для ИМТ ≥ 30 . В отличие от ИМТ, артериальное давление имело положительную корреляцию с риском развития ПРП. Более высокое среднее артериальное давление коррелировало с повышенным риском развития ПРП. Скорректированный риск для ПРП составил 2,60 (95% ДИ 1,54-4,39) для верхнего и нижнего квинтилей среднего артериального давления. Потреб-

ление алкоголя было определено как фактор риска развития ПРП, и оно также может вызывать гипертонию. Таким образом, потребление алкоголя было условием, которое могло вызвать как гипертонию, так и ПРП.

Генетика, связанная с раком пищевода. Гены, регулирующие клеточный цикл или дифференцировку. Анализ полных каталогов мутаций с использованием высокопроизводительной технологии секвенирования выявил широко распространенные геномные изменения при ПРП [18-19]. Первый крупномасштабный комплексный анализ, который был проведен с использованием полногеномного секвенирования, секвенирования всего экзома и сравнительной геномной гибридизации агау, показал, что более 83% ПРП содержали соматическую мутацию в TP53. Мутации в генах, которые контролируют клеточный цикл (CDKN2A, RB1, NFE2L2, CHEK1 и CHEK2) или испытывают дифференцировку (NOTCH1 и NOTCH3), были обнаружены у 2-10% ПРП. Более того, многие гены, контролирующие клеточный цикл, также сверхэкспрессируются при ПРП (CCND1 в 46,4% случаев, CDK4/CDK6 в 23,6% случаев и MDM2 в 5,7% случаев), что указывает на их присутствие в развитии ESCC [19-20].

При прогрессировании клеточного цикла белок P16/INK4A ингибирует комплексы циклин D-CDK4/6 с гиперфосфорилированием комплекса Rb-E2F. Поскольку ген Rb был гиперфосфорилирован, были высвобождены факторы транскрипции E2F, что привело к репликации ДНК [21]. Были исследованы специфические сайты фосфорилирования Rb в S795, S780 и T356. В тканевых лизатах наблюдалась более высокая скорость фосфорилирования Rb во всех трех положениях при аденокарциноме пищевода по сравнению с нормальными плоскоклеточными тканями пищевода [22]. Кроме того, сообщалось о белке, кодируемом геном транслокации В-клеток 3 (BTG3), который может регулировать прогрессирование клеточного цикла в различных типах клеток. У пациентов с аденокарциномой пищевода экспрессия BTG3 была значительно снижена в опухолевых тканях по сравнению с соседними нормальными тканями, и его уровень было связано с метастазированием в лимфатические узлы и стадией опухоли [23].

Рецептор эпидермального фактора роста и рецепторная тирозинкиназа или RAS-сигнализация. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) сверхэкспрессируется у 59,6-76% пациентов с ПРП, что ассоциируется с плохим прогнозом. Более того, у 78,6% пациентов с ПРП имеются мутации и/или амплификации в факторах, расположенных ниже EGFR, включая рецепторную тирозинкиназу, RAS и АКТ-пути. В другом клиническом исследовании приняли участие 193 пациента с ESCC, у которых оценивали

экспрессию EGFR и статус амплификации генов. Результаты показали, что у 49,2% пациентов наблюдалась сверхэкспрессия EGFR, которая достоверно коррелировала с клинической стадией и метастазированием в лимфатические узлы [24].

Генетические факторы в сигнальном пути фактора роста эндотелия сосудов. Ангиогенез является необходимым условием канцерогенеза и может увеличить поступление питательных веществ для роста опухоли, что дает ему возможность увеличить возможности инвазии опухоли и метастазирования. Уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)-С, выявленный методом иммуногистохимии, был оценен на предмет его связи с патологическими особенностями и выживаемостью у 128 пациентов с аденокарциномой желудочно-пищеводного перехода. Семьдесят пять процентов образцов опухоли показали сильную экспрессию VEGF-С. Уровни VEGF-С в опухолевых тканях коррелировали со стадиями опухоли, статусом метастазирования в лимфатические узлы и более высокими уровнями VEGF-С, характеризующимися более короткими периодами безрецидивной выживаемости [25]. При аденокарциноме пищевода для гена FLT1 (rs3794405) у пациентов с аденокарциномой пищевода каждый вариант аллеля приводил к увеличению риска смертности на 45-60%. Сообщалось также, что полиморфизм VEGF 936 C>T коррелирует с аденокарциномой пищевода. Всего было обследовано 102 пациента с аденокарциномой, и результаты показали, что аллель дикого типа CC был обнаружен у 72 пациентов и мутантный тип СТ/ТТ у 30 пациентов. Медиана безрецидивной выживаемости составила 29,3 месяца при CC и 11,7 месяца при СТ/ТТ [26].

Эпигенетические факторы. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов и потеря отпечатка генома, связаны с развитием ПРП, а также других опухолей. Сообщалось, что гиперметилирование в промоторных областях APC, RB1 и CDKN2A может быть обнаружено в ПРП. Метилирование CDKN2A, которое транскриптирует p16 и может регулировать RB1, связано со сверхэкспрессией p53. Эти пути регуляции клеточного цикла могли бы способствовать прогрессу опухоли. Сообщается, что полиморфизмы в таких генах, как TP53, MDM21,52, CASP8,53 и COX254, связаны с риском развития ПРП. Недавний анализ пациентов с ПРП, основанный на общегеномном исследовании ассоциаций, выявил несколько однонуклеотидных полиморфизмов, и среди них были пять генов-кандидатов (TDG, MBL2, CASP8, PLCE1 и UCP3), которые сильно коррелировали с повышением риска ESCC [27]. В прошлом глутатионпероксидаза 7 (GPX7) был идентифицирован как обладающий способностью защищать нормальный эпителий пищевода от окисли-

тельного стресса, вызванного кислотными солями желчных кислот, окислительного повреждения ДНК и двухцепочечных разрывов [27]. В исследовании клеток HET1A, после подавления экспрессии GPX7, p73, p27, p21, и экспрессия p16 была снижена, а ген Rb был гиперфосфорилирован. Анализ пироквенирования промоторной области GPX7 (от -162 до +138) аденокарциномы пищевода продемонстрировал локализационно-специфическое гиперметилирование между сайтами CpG +13 и +64,57. На ранней стадии аденокарциномы пищевода циклин E, который кодируется геном cyclin E1, играл важную роль в прогрессировании опухоли. Опухолевые ткани, полученные в общей сложности от 116 пациентов с аденокарциномой пищевода, были проанализированы с помощью микрочипа ДНК с однонуклеотидным полиморфизмом. Результаты показали, что у 19% пациентов с аденокарциномой пищевода наблюдалась амплификация гена CCNE1. Что касается экспрессии белка циклин E, то высокий уровень циклина E составил 5,8% при пищеводе Барретта, 19,0% при дисплазии низкой степени, 35,7% при дисплазии высокой степени и 16,7% при аденокарциноме пищевода [28].

Заключение. Литературный обзор показал, что рак пищевода является грозным заболеванием человечества. Практически во всех странах мира рак пищевода входит в тройку наиболее распространенных видов рака желудочно-кишечного тракта. Несмотря на успехи в клинической онкологии, до сих пор результаты лечения рака пищевода остаются неудовлетворительными, а показатели выживаемости очень низкими. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что факторами риска рака пищевода являются пищевод Барретта, курение, алкоголь, ожирение, принадлежность к мужскому полу, к определенной этнической или расовой группе. Последние данные свидетельствуют о том, что при раке пищевода, как и при многих злокачественных опухолях, наблюдаются молекулярно-генетические изменения. Так, в большинстве опухолей пищевода наблюдаются мутации таких генов, как TP53 или ген ретинобластомы Rb. Также наблюдалась повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста. Эти данные позволяют клиницистам проводить целенаправленную или таргетную терапию рака пищевода.

Литература:

1. Simard E.P., Ward E.M., Siegel R., Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. //CA Cancer J Clin. – 2012. – V. 62. – P. 118-128.
2. Pickens A., Orringe M.B. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. //Ann Thorac Surg. – 2003. – V.76. P.1367-1369.
3. Bosetti C., Levi F., Ferlay J., et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. //Int J Cancer. – 2008. – V.122. P. 1118-1129.
4. Sharma P., McQuaid K., Dent J., et al. A critical review of the

- diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. // *Gastroenterology*. - 2004. V.127. - P. 310-330.
5. Reid B.J., Barrett M.T., Galipeau P.C., et al. Barrett's esophagus: ordering the events that lead to cancer. // *Eur J Cancer Prev*. - 1996. - V. 5. - P. 57-65.
 6. Bhat S., Coleman H.G., Yousef F., et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. // *J Natl Cancer Inst*. - 2011. - V.103. - P.1049-1057.
 7. Kubo A., Corley D.A. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. // *Am J Gastroenterol*. - 2004. - V. 99. - P. 582-588.
 8. El-Serag H.B., Mason A.C., Petersen N., Key C.R. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. // *Gut*. 2002. - V.50. - P. 368-372.
 9. Abrams J.A., Fields S., Lightdale C.J., Neugut A.I. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. - 2008. - V.6. - P.30-34.
 10. Cook M.B., Chow W.H., Devesa S.S. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. // *Br J Cancer*. - 2009. - V.101. - P.855-859.
 11. Hardikar S., Onstad L., Blount P.L., et al. The role of tobacco, alcohol, and obesity in neoplastic progression to esophageal adenocarcinoma: a prospective study of Barrett's esophagus. // *PLoS One*. - 2013. - V. 8. - P. e52192.
 12. Pandeya N., Williams G., Green A.C., et al. Australian Cancer. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. // *Gastroenterology*. - 2009. - V.136. - P. 1215-1224
 13. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. // *N Engl J Med*. - 1999. - V.340. - P. 825-831.
 14. Cook M.B., Corley D.A., Murray L.J., et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON) // *PLoS One*. - 2014.-V.9.- P. e103508.
 15. Kubo A., Levin T.R., Block G., et al. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett's esophagus. // *Am J Gastroenterol*. - 2008. - V.103. - P.1614-1623.
 16. Corley D.A., Kubo A., Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. - 2008. - V.17. - P.352-358.
 17. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F., et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. // *Int J Epidemiol*. - 2012. - V.41. - P. 1706-1718.
 18. Song Y., Li L., Ou Y., et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer // *Nature*. - 2014. - V.509. - P. 91-95.
 19. Lin D.C., Hao J.J., Nagata Y., et al. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. // *Nat Genet*. - 2014. - V.46. - P. 467-473.
 20. Gao Y.B., Chen Z.L., Li J.G., et al. Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma. // *Nat Genet*. - 2014. - V. 46. - P. 1097-1102.
 21. Zhang L., Zhou Y., Cheng C., et al. Genomic analyses reveal mutational signatures and frequently altered genes in esophageal squamous cell carcinoma. // *Am J Hum Genet*. - 2015. - V. 96 (2015), pp. 597-611
 22. Davelaar A.L., Straub D., Parikh K.B., et al. Increased phosphorylation on residue S795 of the retinoblastoma protein in esophageal adenocarcinoma. // *Int J Oncol*. - 2015. - V.47. - P. 583-591
 23. Winkler G.S. The mammalian anti-proliferative BTG/Tob protein family. // *J Cell Physiol*. - 2010. - V. 222. - P. 66-72.
 24. Matsuda S., Rouault J., Magaud J., Berthet C. In search of a function for the TIS21/PC3/BTG1/TOB family. // *FEBS Lett*. - 2001. - V. 497. - P.67-72.
 25. Du Y., Liu P., Zang W., et al. BTG3 upregulation induces cell apoptosis and suppresses invasion in esophageal adenocarcinoma. // *Mol Cell Biochem*. - 2015. - V.404. - P. 31-38.
 26. Zhang W., Zhu H., Liu X., et al. Epidermal growth factor receptor is a prognosis predictor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. // *Ann Thorac Surg*. - 2014. - V.98. - P. 513-519.
 27. Gao Z., Meng X., Mu D., et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma for patients receiving chemoradiotherapy. // *Oncol Lett*. - 2014. - V. 7. - P. 1118-1122.
 28. Wang X., Niu H., Fan Q., et al. Predictive value of EGFR overexpression and gene amplification on icotinib efficacy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. // *Oncotarget*. - 2016. - V. 7. - P. 24744-24751
 29. Xie L.X., Zhai T.T., Yang L.P., et al. Lymphangiogenesis and prognostic significance of vascular endothelial growth factor C in gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. // *Int J Exp Pathol*. - 2013. - V. 94. - P. 39-46.
 30. Кудайбергенов Т.И., Ниязов Б.С., Эгенбаев Р.Т., Ниязова С.Б. Результаты лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени. / *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2021. № 9. С. 80-83.