

Профилактика злокачественных новообразований

Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович

Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Давид Георгиевич Заридзе dgzaridze@crc.utos.ru

Изучение этиологии злокачественных новообразований занимает важное место в онкологической науке. Знания об этиологических факторах (факторах риска) опухолей человека — необходимая предпосылка для их профилактики. Эффективная профилактика может быть осуществлена лишь на основании научно обоснованных данных.

В результате многочисленных эпидемиологических и лабораторных исследований получены убедительные данные об этиологических факторах опухолей человека. К ним относятся: курение и другие формы потребления табака, чрезмерная масса тела, низкая физическая активность, питание, богатое обработанными мясными продуктами и мясом и бедное овощами и фруктами, употребление алкогольных напитков, некоторые виды вирусной и бактериальной инфекций, чрезмерное воздействие солнечных лучей, канцерогенные вещества на рабочем месте и в атмосферном воздухе, ионизирующая радиация, экзогенные гормоны.

Смертность от злокачественных новообразований в большинстве развитых стран мира снижается, в основном за счет уменьшения заболеваемости. Снижение заболеваемости раком легкого и другими формами рака, причиной которых является курение, можно объяснить уменьшением распространенности курения, а также сокращением в табачном дыме сигарет содержания смолы и канцерогенных веществ.

В России на снижение смертности от злокачественных новообразований значительное влияние оказывает также уменьшение заболеваемости и смертности от рака желудка. Это обусловлено снижением распространенности инфекции *Helicobacter pylori* и улучшением структуры питания, увеличением потребления овощей и фруктов в связи с их круглогодичной доступностью. Таким образом, регистрируемое в большинстве развитых стран, в том числе и в России, снижение смертности от рака является в значительной степени результатом первичной профилактики. Научно обоснованная профилактика — наиболее эффективное направление противораковой борьбы.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, профилактика, эпидемиология, фактор риска, этиология, заболеваемость, смертность

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25

Prevention of malignant neoplasms

D.G. Zaridze, D.M. Maksimovich

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Research in causation of cancer is an important part of cancer research in general and is an essential prerequisite for cancer prevention. The effective primary prevention is not visible without evidence based knowledge in the causation of cancer in humans.

There is sufficient evidence that certain life style and environment factors cause cancer in humans. These factors include: smoking and other types of tobacco consumption, overweight and obesity, lack of physical activity, diet rich in processed meat and poor in vegetables and fruits, certain types of viral and bacterial infection, ultraviolet radiation, ionizing radiation, ambient air pollution, carcinogens at workplace, exogenous hormones.

Cancer mortality is decreasing in majority of developed countries, including Russia. This mortality trend is mostly due to decrease in incidence and death rates of lung and other smoking related cancers and is caused by decline in smoking prevalence and change in tar content of cigarette smoke.

In Russia trend in mortality from all cancers is as well determined by decrease in incidence and mortality from gastric cancer, which is due to decline in prevalence of *Helicobacter pylori* infection and improvement of diet, increase in consumption of fruits and vegetables. Thus the decline in cancer mortality is mostly the result of primary prevention which is the most effective avenue of cancer control.

Key words: cancer, primary prevention, epidemiology, risk factor, etiology, incidence of disease, mortality

Введение

С развитием эпидемиологии неинфекционных заболеваний и в связи с ростом числа исследований в этой области возникла необходимость разработки критериев для оценки и подтверждения причинно-следственной связи между фактором риска и бо-

лезнью, в частности между гипотетическим канцерогенным фактором и той или иной формой рака. В 1965 г. британским ученым Бредфордом Хиллом [1] были предложены критерии причинности, которые включают следующий перечень «контрольных» пунктов (вопросов).

- **Сила ассоциации (strength of association).** Является ли ассоциация (связь) между фактором и болезнью выраженной, сильной? В эпидемиологических исследованиях сила связи выражается в величине относительного риска и его статистической достоверности.
- **Дозозависимая связь (dose dependent relationship).** Имеется ли связь между дозой экспозиции к веществу или фактору и болезнью? Зависит ли величина относительного риска от дозы экспозиции к гипотетическому этиологическому фактору? Является ли тренд роста относительного риска в зависимости от дозы статистически достоверным?
- **Непротиворечивость результата (coherence, plausibility).** Результат не должен противоречить известным и доказанным научным фактам и должен иметь биологическое объяснение.
- **Воспроизводимость результата (consistency).** Результаты должны быть повторены (воспроизведены) в разных популяциях и странах с различным уровнем экспозиции к гипотетическому причинному фактору с использованием многих методов исследования.

• **Временная последовательность (temporality).** Причина должна предшествовать следствию (болезни). Предложенные Бредфордом Хиллом критерии направлены на то, чтобы отличать случайные находки от истинных причинных связей. Они широко используются эпидемиологами во всем мире, а также национальными и международными агентствами и комитетами, в том числе Агентством по охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency) и Международным агентством по изучению рака (МАИР) для оценки канцерогенности факторов окружающей среды и образа жизни человека. Эти критерии применяются также в отчетах Главного санитарного врача США.

Оценка канцерогенности факторов окружающей среды и образа жизни для человека, проводимая рабочими группами МАИР, основана на аналитическом обзоре опубликованных научных работ по изучению канцерогенности оцениваемого фактора, включая исследования *in vitro* и *in vivo*, а также эпидемиологические исследования. Критерии оценки канцерогенности изучаемого фактора, которые неоднократно пересматривались и усовершенствовались, описаны во введении (Preamble) и представлены в каждом томе монографий МАИР по оценке канцерогенного риска для человека [2]. В зависимости от результатов анализа данных факторы (вещество, физический фактор, фактор образа жизни и окружающей среды) классифицируются следующим образом.

Группа 1. Агент (смесь) является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется при наличии достаточных доказательств канцерогенности для человека, основанных на эпидемиологических исследованиях. В исключительных случаях при не-

достаточных доказательствах канцерогенности для человека агент (смесь) может быть включен в эту категорию, если существуют достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных и есть достаточные основания считать, что механизм канцерогенного действия агента (смеси) на человека соответствует механизму действия на экспериментальных животных.

Группа 2А. Агент (смесь) вероятно является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда имеются ограниченные доказательства канцерогенности агента (смеси) для человека, но существуют достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. В некоторых случаях допускается включение в эту категорию агента (смеси) при наличии недостаточных доказательств канцерогенности для человека, но достаточных доказательств для экспериментальных животных в случае, если механизм канцерогенеза в результате воздействия этого агента (смеси) аналогичен механизму действия на человека. В исключительных случаях в эту категорию может быть включен агент (смесь), если имеются только ограниченные доказательства канцерогенности для человека.

Группа 2Б. Агент (смесь) возможно является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда имеются ограниченные доказательства канцерогенности агента (смеси) для человека и менее чем достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. В эту категорию могут быть включены агенты (смеси), для которых существуют недостаточные доказательства канцерогенности для человека, но достаточные доказательства для экспериментальных животных. В некоторых случаях в эту категорию может быть включен агент (смесь), если имеются только ограниченные доказательства канцерогенности для человека и ограниченные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных, но существуют дополнительные адекватные поддерживающие данные.

Группа 3. Данных для оценки канцерогенности агента (смеси) для человека недостаточно. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда существуют недостаточные доказательства канцерогенности агента (смеси) для человека и менее чем достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. В исключительных случаях в категорию включают агенты (смеси), для которых имеются недостаточные доказательства канцерогенности для человека, но достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных, если механизм канцерогенного действия агента (смеси) на экспериментальных животных неадекватен для человека.

Группа 4. Агент (смесь) вероятно не является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда нет доказательств канцерогенности агента (смеси) как для человека, так

и для экспериментальных животных. В эту категорию в некоторых случаях допускается включение агента (смеси), для которого имеются недостаточные доказательства канцерогенности для человека и доказательства отсутствия канцерогенности для экспериментальных животных.

Факторы риска злокачественных новообразований

Злокачественные новообразования (ЗНО) человека имеют многофакторную этиологию. Так, например, факторами риска рака желудка являются инфекция *Helicobacter pylori*, некоторые особенности питания, включая избыток потребления соли, недостаток в рационе свежих овощей и фруктов, употребление обработанных мясных продуктов, крепких спиртных напитков и курение [3].

Эффект двух или более факторов на риск может иметь как аддитивный, так и мультипликативный характер, т. е. риск соответствует сумме рисков 2 факторов или произведению рисков. Так, например, риск рака полости рта и гортани повышен как у курящих, так и у пьющих людей. Риск возникновения рака глотки зависит не только от курения и употребления алкоголя, но и от инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ). Причем, в результате воздействия 2 факторов (курения и алкоголя) риск, как минимум, на порядок выше, чем в результате воздействия этих факторов в отдельности, и равен произведению рисков [3].

Риск большинства спонтанных опухолей зависит от генетического полиморфизма, который модифицирует эффект канцерогенного фактора, усиливает или ослабляет его. В отсутствие экспозиции к канцерогенному фактору окружающей среды генетический полиморфизм не так значимо влияет на риск развития ЗНО. В то же время при наличии экспозиции к канцерогенному фактору генетическая предрасположенность может реализовываться и усиливать риск рака, модифицировать его [4].

В результате многочисленных эпидемиологических и лабораторных исследований получены убедительные данные об этиологических факторах опухолей у человека. К ним относятся факторы окружающей среды и образа жизни человека: курение и другие формы потребления табака (группа 1), чрезмерная масса тела и низкая физическая активность, питание, богатое обработанными мясными продуктами (группа 1) и мясом (группа 2А) и бедное овощами и фруктами, употребление алкогольных напитков (группа 1); некоторые типы вирусной (группа 1) и бактериальной (группа 1) инфекций, чрезмерное воздействие солнечных лучей (группа 1); гормонозаместительная терапия (ГЗТ) в менопаузе (группа 1); использование комбинированных противозачаточных средств (группа 1); канцерогенные вещества на рабочем месте (группа 1) и в атмосферном воздухе (группа 1); ионизирующая радиация (группа 1) [3].

Курение. Первые эпидемиологические исследования, указывающие на роль курения в развитии рака легкого, опубликованы в начале 50-х годов XX века [5]. Последующие исследования подтвердили полученные результаты, а также выявили этиологическую связь курения и других форм употребления табака с широким спектром ЗНО. Относительный риск, связанный с курением, отличается для опухолей различных локализаций и зависит от возраста начала курения, длительности курения и количества сигарет, выкуриваемых в день. Курение трубки и сигар — также причина развития ЗНО. Причем, выраженность канцерогенного эффекта аналогична эффекту сигарет [6].

На основании обобщения результатов научных исследований эксперты МАИР пришли к заключению, что курение сигарет, сигар и трубки является канцерогенным для человека (группа 1). Оно приводит к развитию рака легкого, губы, языка и других отделов полости рта, глотки, пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, гортани, мочевого пузыря, почки, шейки матки, толстой кишки и миелоидного лейкоза. Курение — непосредственная причина возникновения более 90 % случаев рака легкого и 30–35 % всех ЗНО [2, 7, 8].

По результатам эпидемиологических исследований, которые выявили повышенный риск рака легкого у жен курящих мужей, у мужей курящих жен и у лиц, подверженных влиянию табачного дыма на рабочем месте, например барменов, пассивное или непроизвольное курение также признано канцерогенным для человека (группа 1) [7, 8].

Канцерогенным для человека признан и так называемый бездымный табак. Он включает ряд табакосодержащих продуктов орального и назального потребления, которые имеют широкое распространение в странах Азии и Южной Америки. В США и Канаде бездымный табак довольно популярен. В целом в Европе эта привычка встречается довольно редко. Исключением считаются скандинавские страны, где доля мужчин, употребляющих некурительные табаки местного производства, довольно высока. В Европейском союзе и России продажа некурительных табаков запрещена [3].

В результате анализа имеющихся научных данных рабочая группа МАИР пришла к заключению, что оральные формы бездымных табачных изделий являются канцерогенными для человека (группа 1) и их употребление — причина развития рака полости рта, глотки и поджелудочной железы. Научных данных для доказательства канцерогенности табаков, вдыхаемых через нос, недостаточно [9].

Избыточная масса тела и ожирение — одна из важных причин ЗНО и по значимости занимает 2-е место (после курения) в развитых странах. По оценкам экспертов МАИР, в мире в год диагностируется 481 тыс. новых случаев рака. Доля ЗНО, причиной которых является избыточная масса тела, выше среди женщин

(5,4 %), чем среди мужчин (1,9 %). Избыточная масса тела определяется величиной индекса массы тела ($>25 \text{ kg/m}^2$ — избыточная масса тела, $>30 \text{ kg/m}^2$ — ожирение). Избыточная масса тела повышает риск аденокарциномы пищевода, рака ободочной и прямой кишки, почки, поджелудочной железы, желчного пузыря (у женщин), рака яичника, рака эндометрия и рака молочной железы у женщин в менопаузе. Однако для рака молочной железы наиболее объективным показателем риска считается наличие так называемого центрального ожирения, которое оценивается на основании измерения соотношения окружности талии к окружности бедер (waist-to-hip-ratio). Риск рака молочной железы повышен у женщин с центральным ожирением независимо от их менопаузального статуса [10].

К списку ЗНО, причиной развития которых является избыточная масса тела, недавно добавился и рак предстательной железы (РПЖ). У мужчин с избыточной массой тела, у которых в возрасте 20 лет был нормальный или повышенный индекс массы тела, риск возникновения РПЖ повышен в 2 и 3 раза соответственно [11].

Популяционная атрибутивная доля ЗНО, этиологически связанных с избыточной массой тела, для рака прямой кишки составляет 4 %, для рака молочной железы — 9 %, для рака ободочной кишки — 11 %, для рака желчного пузыря — 24 %, для аденокарциномы пищевода — 34 % и для рака тела матки — 34 % [12].

Повышенная физическая активность, как профессиональная, так и спортивная, снижает риск развития рака ободочной кишки, молочной железы, эндометрия и РПЖ. Чем выше физическая активность, тем ниже риск. Анализ результатов эпидемиологических исследований показал, что повышенная физическая активность на 60 % снижает риск рака [13].

Особенности питания. Связь особенностей питания с заболеваемостью ЗНО была впервые обнаружена в корреляционных исследованиях: потребление мяса, животных жиров и увеличенное количество калорий на душу населения положительно коррелировало с заболеваемостью раком толстой кишки, молочной железы, матки и РПЖ [14].

В большинстве эпидемиологических исследований рака толстой кишки была обнаружена связь потребления обработанных мясных продуктов (колбасы, ветчины и т. д.) и мяса с риском развития данной патологии. Например, в когортном исследовании американских медсестер было выявлено статистически достоверное повышение риска рака ободочной кишки у женщин, которые употребляли большое количество колбасных изделий, говядины, свинины, баранины и масла. В эпидемиологическом когортном исследовании с участием американских медицинских работников показано, что риск рака ободочной кишки зависит от соотношения употребления мяса к употреблению птицы и рыбы, т. е. чем выше доля мяса по сравнению

с птицей и рыбой, тем выше риск рака этого органа [15, 16]. Эти результаты подтверждены и в европейском эпидемиологическом исследовании [17, 18].

На основании эпидемиологических исследований эксперты МАИР классифицировали обработанные мясные продукты (колбасу, ветчину и т. д.) как канцерогенные для человека (группа 1), а мясо — как вероятно канцерогенное (группа 2А) [19].

Защитное влияние употребления овощей и фруктов показано в эпидемиологических исследованиях рака ободочной и прямой кишки, а также рака полости рта и глотки, пищевода, желудка, легкого [20, 21]. Овощи и фрукты содержат клетчатку, а также активные вещества, которые в эксперименте на лабораторных животных ингибируют развитие опухолей. К ним в первую очередь относятся витамины С, Е, бета-каротин, селен, обладающие антиоксидантными свойствами, витамин А, фолиевая кислота, а также фитоэстрогены (изофлавинолы), флавоноиды, такие как кверцетин, индолы и т. д. Выраженный защитный эффект против рака желудка имеют лук и чеснок. Антиканцерогенный эффект чеснока можно объяснить его бактерицидными свойствами, в частности против *H. pylori*, инфицированность которой является известным фактором риска рака желудка [3], а также содержанием генистеина изофлавонов, обладающих антиангиогенным эффектом.

Гипотеза о защитной роли клетчатки была сформулирована английским врачом Беркиттом на основании наблюдений за жителями Африки, где заболеваемость раком толстой кишки низка, а употребление продуктов питания с высоким содержанием клетчатки высоко. Однако не все эпидемиологические исследования подтвердили гипотезу о протективном действии клетчатки. В большинстве из них было показано, что протективным эффектом против рака толстой кишки обладает только клетчатка овощей и фруктов [22].

Инфекционные агенты. Доля опухолей человека инфекционного происхождения значительно варьирует. Она высока (20–25 %) в ряде развивающихся стран Юго-Восточной Азии и Африки и низка (5 %) в развитых странах. К биологическим агентам, инфицирование которыми приводит к возникновению злокачественных опухолей, относятся *H. pylori*, вирус гепатита В (ВГ-В), вирус гепатита С (ВГ-С), ВПЧ, вирус Т-клеточного лейкоза человека и вирус Эпштейна–Барр. Этиологическая связь этих биологических агентов с развитием опухолей у человека доказана, и все они классифицированы экспертами МАИР как канцерогенные для человека (группа 1) [23].

***H. pylori*.** Инфицированность *H. pylori* выше среди бедных слоев населения, живущих в неадекватных коммунальных условиях, скученно. Доля *H. pylori*-положительных людей значительно ниже среди населения развитых стран и продолжает снижаться. У большинства носителей *H. pylori* не вызывает никаких

клинических проявлений, однако хроническая инфицированность может приводить к развитию гастрита и язвы желудка. Кроме того, у небольшой части *H. pylori*-инфицированных развивается аденокарцинома или В-клеточная лимфома желудка. Ассоциация наиболее выражена для рака дистального отдела желудка, при котором риск, связанный с *H. pylori*, повышен в 6 раз. В Европе причиной возникновения более 60 % случаев рака желудка является инфекция *H. pylori* [24].

H. pylori вызывает воспаление слизистой оболочки желудка, что влечет за собой увеличение синтеза простагландинов и гиперпролиферацию клеток и ингибирует апоптоз. Наиболее сильное повреждающее действие на слизистую оболочку желудка оказывают цитокинсодержащие линии *H. pylori* (CaA+) [24].

ВГ-В. Частота хронической инфицированности ВГ-В колеблется от высокой (8 %) в странах Юго-Восточной Азии и Центральной Африки до низкой (2 %) в Европе и Северной Америке. В странах с высокой инфицированностью ВГ-В заболеваемость и смертность от гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) очень высока и в некоторых из них занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО. Результаты нескольких десятков эпидемиологических исследований показали, что хроническая инфицированность ВГ-В в 100 и более раз повышает риск ГЦР [25].

В эндемичных регионах ВГ-В передается перинатально от матери к ребенку, а также от ребенка к ребенку. В 70–90 % этих случаев инфицированность не проявляется клинически, но может приобрести хронический характер. В развитых странах инфекция в основном распространяется среди взрослых парентерально и половым путем, что приводит к развитию гепатита, и только в 5–10 % случаев заболевание приобретает хронический характер [25].

ВГ-С. Частота носительства ВГ-С в различных регионах колеблется с <1 % в Европе до 1–3 % в странах Ближнего Востока и Азии. ВГ-С чаще всего передается парентеральным путем. К группе риска в первую очередь относятся наркоманы, больные, которым проводятся гемодиализ и частые переливания крови, а также медицинские работники. Передача половым путем или перинатально происходит реже. Инфекция ВГ-С обычно приобретает хронический характер и вызывает тяжелый хронический гепатит, а в дальнейшем — цирроз печени. Тестом инфицированности ВГ-С является выявление в сыворотке крови антител к ВГ-С или непосредственно РНК вируса. Результаты эпидемиологических исследований показали, что наличие антител к ВГ-С, т. е. инфицированность ВГ-С является маркером повышенного риска ГЦР [23].

ВПЧ чаще всего передается половым путем. Возможны также перинатальный и оральный пути передачи инфекции. Доля носительства ВПЧ наиболее высока среди сексуально активных молодых людей. Частота инфицированности одинаково высока среди обоих полов. Заражение в подавляющем большинстве

случаев не приводит к заболеванию и не дает никаких симптомов. Однако у определенного числа инфицированных возникают кондиломы и папилломы дыхательных и половых органов, а также папилломы и бородавки на коже. И только у очень небольшого процента ВПЧ-инфицированных женщин развиваются предрак и рак шейки матки [26].

На основании лабораторных и эпидемиологических исследований доказана канцерогенность 12 типов ВПЧ. К ним относятся: ВПЧ 16, 18, 31, 33, 34, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59-го типов (группа 1) [23, 25]. ВПЧ высокого риска (16-го и 18-го типов) — причина большинства случаев возникновения рака шейки матки: в популяции 91 % ЗНО шейки матки вызваны ВПЧ. Кроме рака шейки матки ВПЧ приводит к развитию рака ануса, влагалища и вульвы, полового члена, ротоглотки. Однако доля опухолей, непосредственной причиной которых является инфицированность ВПЧ, для этих форм рака ниже: 69 % — для рака вульвы, 75 % — для рака влагалища, 63 % — для рака полового члена, 89 % — для рака ануса у мужчин и 93 % у женщин, 72 % — для рака ротоглотки у мужчин и 63 % у женщин [26]. В США в год формами рака, ассоциированными с ВПЧ, заболевают 30 800 человек (19 200 женщин и 11 600 мужчин) [23].

Алкоголь представляет собой одну из основных причин заболеваемости и смертности от многих болезней и состояний [27]. Употребление алкоголя повышает риск ЗНО полости рта, глотки, гортани, пищевода, печени, толстой кишки и молочной железы. Отмечается синергизм между канцерогенным эффектом курения и употребления алкоголя.

Рабочая группа МАИР подтвердила канцерогенность алкоголя для человека (группа 1) [28, 29]. На основании анализа результатов эпидемиологических исследований и распространенности употребления алкоголя эксперты пришли к заключению, что алкоголь — непосредственная причина развития 17 % всех ЗНО в Европе.

Механизм канцерогенного действия алкоголя до сих пор до конца не ясен. Однако установлено, что ацетальдегид, метаболит алкоголя, является канцерогенным веществом (группа 1), и риск развития рака напрямую зависит от способности отдельного индивида метаболизировать алкоголь, в частности от длительности персистенции ацетальдегида в организме и, соответственно, от продолжительности его воздействия на организм человека [4, 30].

В ходе эпидемиологического исследования причин высокой смертности в России были опрошены члены семей 50 тыс. умерших. Результаты показали, что риск смерти от рака верхних дыхательных и пищеварительных органов (полости рта, глотки, гортани, пищевода) и рака печени повышен у мужчин и женщин, употребляющих в неделю более 0,5 л (1 бутылки) водки. Риск развития перечисленных выше форм рака был увеличен в 3 раза и более у лиц, пьющих в неделю 1,5 л водки

[31]. Таким образом, ограничение употребления алкогольных напитков — важное направление профилактики рака.

Загрязнение воздуха. Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха городов и близость места проживания людей к некоторым промышленным предприятиям могут быть связаны с повышенным риском рака легкого. К канцерогенным веществам, загрязняющим воздух, относятся полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), хром, бензол, формальдегид, асбест и т. д. В качестве индикатора загрязнения воздуха ПАУ принят бенз(а)пирен. Основные источники загрязнения атмосферного воздуха — предприятия металлургической, коксохимической, нефтеперерабатывающей и алюминиевой промышленности, а также теплоэлектроцентрали и автомобильный транспорт. Уровень ПАУ в атмосферном воздухе значительно превышает предельно допустимые концентрации (ПДК) 1 нг/л м^3 . Например, металлургический и коксохимический заводы выбрасывают в сутки $>2 \text{ кг}$ бенз(а)пирена, а нефтеперерабатывающие заводы — $>3 \text{ кг}$. Концентрации бенз(а)пирена в выбросах этих производств чрезвычайно высоки как для рабочей зоны, так и для окружающих населенных пунктов. Рассеивание выбросов за границу санитарно-защитной зоны создает превышение ПДК для коксохимического производства в 50 раз, для нефтеперерабатывающих заводов — в 20 раз. Превышение ПДК распространяется вплоть до расстояния 10 км от предприятий [3].

В 2015 г. эксперты МАИР признали загрязнение атмосферного воздуха канцерогенным для человека и причиной развития 10 % случаев рака легкого [32]. В 2010 г. от рака легкого умерли 1,6 млн человек, из которых в 220 тыс. случаев причиной возникновения опухоли было признано загрязнение воздуха [33].

Канцерогенные факторы на рабочем месте. Результаты эпидемиологических исследований показали, что несколько десятков химических веществ, сложных смесей и факторов, которые чаще всего встречаются на рабочем месте, повышают риск ЗНО и являются доказанными канцерогенами для человека (группа 1) [34]. Некоторые из них широко распространены как в промышленных странах, так и в странах со сравнительно невысоким уровнем промышленного развития. В случаях, когда на основании имеющихся научных данных невозможно выделить конкретное вещество, обладающее канцерогенным воздействием, принято классифицировать как канцерогенный сам производственный процесс, занятость в котором приводит к повышению риска ЗНО. Так, в группу 1 включены около 20 производственных процессов, которые увеличивают риск ЗНО [34].

К канцерогенным для человека производствам и профессиям (группа 1) относятся газификация и коксование угля, литейное производство, покрытие дорог асфальтом и крыш гудроном (смолой, дегтем), добыча гематита, производство аурамина, изопропилового

спирта, красной фуксиновой краски (магенты) и обуви, мебельное производство, резиновая и деревообрабатывающая промышленность, сварка, малярные и лакокрасочные работы и профессия художника.

Производства и профессии, при которых имеет место контакт с канцерогенными веществами и факторами группы 1, также признаны канцерогенными для человека. К этим веществам и факторам относятся 4-аминобифенил, бензол, 2-нафтиламин, асбест, бериллий, N, N-бис-(2-хлорэтил)-нафтиламин, винилхлорид, кадмий и его производные, минеральные масла, никель и его производные, сажа, сланцевая нефть, 6-валентный хром и его производные, формальдегид, выхлопы двигателей внутреннего сгорания, кремниевая пыль [34].

У рабочих, занятых в производственном процессе коксования и газификации угля, очистки каменноугольной смолы, укладки асфальта или гудрона, в алюминиевой промышленности и литейных цехах, повышен риск рака легкого, мочевого пузыря и кожи. На этих производствах канцерогенное воздействие на человека оказывают ПАУ. Литейщики также подвержены воздействию паров хрома, никеля, формальдегида, а также кремниевой пыли и химических веществ, канцерогенных для человека (группа 1). У рабочих, занятых добычей и выплавкой мышьяка, увеличен риск рака легкого, кожи и ангиосаркомы печени. Подземная добыча гематита повышает риск рака легкого. Производственный контакт с асбестом, бериллием, кадмием и его соединениями, 6-валентным хромом и его соединениями, никелем и его соединениями, т. е. с веществами, канцерогенными для человека (группа 1), также связан с повышенным риском развития рака легкого [34].

Ультрафиолетовое (УФ) излучение. В этиологии рака кожи и меланомы наряду с солнечной радиацией очень важную роль играют искусственные источники УФ-облучения, применяемые для получения загара, которые получили широкое распространение в современном мире. Рабочая группа МАИР признала УФ-излучение канцерогенным фактором для человека [35].

ЗНО кожи преобладают у лиц европеоидной расы особенно среди блондинов и рыжеволосых с голубыми и серыми глазами. Кожа этих людей легче обгорает на солнце, они имеют склонность к появлению веснушек. Чаще опухоли кожи располагаются на открытых частях тела. Плоскоклеточным раком кожи чаще болеют лица, работающие на открытом воздухе и подвергающиеся длительному воздействию солнечных лучей, в то время как меланома кожи чаще встречается среди тех, кто работает в помещении и имеет привычку загорать и обгорать. Риск рака кожи повышен у лиц с поражениями кожи, вызванными солнечными лучами, например с кератозом и эластозом, а также у лиц с такими генетическими синдромами, как альбинизм, ксеродерма пигментозум [36].

Известно, что УФ-лучи способствуют образованию витамина D и кальция, микроэлементов, необходимых для нормального развития и функционирования организма, что особенно актуально для населения с неполноценным питанием, а также проживающим в географических зонах с длинной зимой и коротким летом. Недооценка канцерогенного влияния УФ-излучения на человека привела в первой половине прошлого столетия к широкому применению так называемых УФ-ламп для профилактики и лечения многих детских болезней, что способствовало росту заболеваемости ЗНО кожи, включая меланому [37].

Ионизирующее излучение. Канцерогенность ионизирующей радиации неоднократно показана в эпидемиологических исследованиях, проведенных среди различных групп населения, подвергавшихся облучению по медицинским показаниям, на рабочем месте, включая ядерные производства, при испытании атомного оружия, в результате аварии на атомных электростанциях и других ядерных установках и, наконец, при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки. Эти исследования показали, что ионизирующая радиация вызывает практически все формы ЗНО [38].

В данном разделе мы остановимся на тех источниках ионизирующей радиации, которые в большей степени влияют на риск ЗНО в современном мире и отрицательный эффект которых можно предотвратить, а именно — на облучении по медицинским показателям.

Первые данные о канцерогенности ионизирующей радиации при ее применении по медицинским показаниям получены в результате наблюдения за когортой женщин, больных туберкулезом. Это исследование показало, что частое флюорографическое обследование, используемое для контроля над пневмотораксом — одним из методов лечения туберкулеза — приводило к повышению риска развития рака молочной железы через 10–15 лет после начала лечения [3].

Эпидемиологические исследования канцерогенного риска, связанного с проведением маммографии показали, что маммографический скрининг 100 тыс. женщин в возрасте 50–69 лет в результате облучения (поглощенная доза обычно равна 3 мГр) может привести к смерти от рака молочной железы 1–5 женщин. В то же время в результате скрининга смертность от рака молочной железы снизилась на 25 %, т. е. в результате скрининга были сохранены жизни 560 женщин [39].

Скрининг рака легкого с использованием низкодозовой спиральной компьютерной томографии (эффективная доза — 0,2–1,0 мЗв) может привести к развитию 1,1 дополнительного случая смерти от рака легкого на 10 тыс. обследуемых. В то же время скрининг сохраняет жизнь 5 мужчин и 100 женщин на 10 тыс. человек, прошедших его [40].

Мы изучили риск развития рака легкого в связи с флюорографией грудной клетки, ежегодное проведение которой, как известно, было обязательным в СССР,

особенно у работающего населения. Большинство обследованных нами больных раком легкого со стажем работы 30–40 лет ежегодно выполняли флюорографию. У лиц, которым в течение жизни флюорография была проведена >20 раз, риск рака легкого был повышен на 50 %, при ее выполнении >40 раз — увеличен в 2,5 раза [41, 42].

Представленные данные указывают на то, что принятие решения о каждой дополнительной лучевой диагностической процедуре должно быть обдуманным и обоснованным.

Экзогенные гормоны. Гормональный статус является фактором, определяющим риск возникновения многих ЗНО и прежде всего рака тела матки, яичников, молочной железы, яичка и РПЖ. С точки зрения возможного канцерогенного риска наибольший интерес представляют фармакологические гормональные препараты, получившие значительное распространение в мире, а именно оральные контрацептивы (ОК) и препараты, применяемые в качестве ГЗТ.

Исследованию канцерогенного потенциала гормональных противозачаточных средств посвящено огромное количество работ. При их оценке необходимо помнить, что предметом изучения этих работ были различные типы гормональных противозачаточных средств, состав которых менялся в течение всей истории их применения. Так называемые последовательные противозачаточные препараты, поставляющие в организм высокие дозы эстрогенов и прогестеронов, были изъяты из продажи в конце 70-х годов прошлого века, так как было показано, что они повышают риск развития ряда форм ЗНО, в частности рака эндометрия, шейки матки и молочной железы. Разработанные в последующие годы комбинированные ОК, которые содержат относительно низкие дозы эстрогенов и прогестеронов, оказались менее опасными. Результаты эпидемиологических исследований показали, что применение ОК не влияет на риск рака молочной железы, но повышает риск развития рака шейки матки у ВПЧ-положительных женщин и риск ГЦР. В то же время использование ОК статистически достоверно снижает риск рака толстой кишки, тела матки и яичников. На основании последних данных комбинированные ОК, содержащие эстроген и прогестерон, в 1999 г. классифицированы рабочей группой МАИР как канцерогенные для человека (группа 1) [43, 44].

ГЗТ повышает риск рака молочной железы и яичников. Однако через 5 лет после завершения приема этих препаратов риск снижается. Результаты эпидемиологического исследования, в котором наблюдались 46 355 женщин в течении 10,2 года, показали, что у женщин, использовавших комбинированные препараты (эстроген + прогестерон), риск возникновения рака молочной железы был повышен на 40 % по сравнению с женщинами, которые не применяли ГЗТ [44, 45].

После публикации этих данных использование ГЗТ снизилось в США, а затем и в Европе. В результате

в США началось снижение заболеваемости раком молочной железы у женщин 50 лет и старше. До 2003 г. заболеваемость раком этой локализации росла. Снижение произошло в основном за счет ER-позитивного рака, что является подтверждением причиной связи между ГЗТ и риском рака молочной железы [46, 47]. На наш взгляд, это наблюдение — более чем наглядный пример эффективности научно обоснованной профилактики.

Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований

Регистрируемое в развитых странах снижение заболеваемости и смертности от ЗНО в значительной степени является результатом как целенаправленной профилактики, основанной на научных данных, так и «спонтанной» в результате улучшения социально-экономического статуса населения, технологического прогресса и связанного с ними образа жизни населения.

В связи с этим 2-ю часть своей статьи мы решили посвятить динамике заболеваемости ЗНО и смертности от них в России и некоторых других развитых странах и попытаться объяснить причину снижения или роста этих показателей.

Смертность от **рака легкого** и других ЗНО, основной причиной которых является курение, среди мужчин снижается во всех развитых странах (рис. 1). В России смертность от этой нозологии начала снижаться с первой половины 90-х годов прошлого века и уменьшилась более чем в 1,5 раза (с 75 до 45 случаев на 100 тыс. населения). Заболеваемость мужчин раком легкого в тот же период также снизилась, причем кривые динамики заболеваемости и смертности практически идентичны. На рис. 2. представлена динамика заболеваемости наиболее часто встречающимися формами рака в России.

Заболеваемость и смертность от рака легкого российских женщин, не достигнув высоких показателей, характерных для большинства западных стран, с первой половины 90-х годов прошлого века начали снижаться, а затем стабилизировались (см. рис. 1, рис. 3). В то же время в ряде стран смертность от этой нозологии у женщин растет (см. рис. 1).

Снижение заболеваемости и смертности от рака легкого у мужчин в некоторых западных странах началось значительно раньше, чем в России: в Великобритании — в 1970-е годы, в США — в 1980-е годы. Особого внимания заслуживает пример Великобритании. Именно английский профессор Ричард Долл впервые доказал связь между курением и раком легкого [5]. В этой стране впервые были приняты меры по контролю курения, которые привели к значительному уменьшению распространенности этой привычки у мужчин уже в 60-е годы прошлого века, а практически через 2 десятилетия — у женщин. В результате снизилась заболеваемость и, соответственно, смертность от рака легкого в первую очередь среди мужского населения. В США, Франции и других западных странах снижение заболеваемости и смертности от рака легкого также произошло в результате снижения распространенности курения среди мужчин.

Число курящих людей в России несколько сократилось, но остается все еще очень высоким. Снижение распространенности курения началось лишь недавно, 2–3 года назад. При этом заболеваемость и смертность от рака легкого в России снижаются с первой половины 90-х годов прошлого столетия. Это произошло в результате изменения химического состава табачного дыма в сигаретах, потребляемых в России, а именно: уменьшения концентрации смолы. На основании рекомендаций Международной конференции «Табак: основная международная угроза здоровью населения» (Tobacco. A major International Health Hazard) [48],

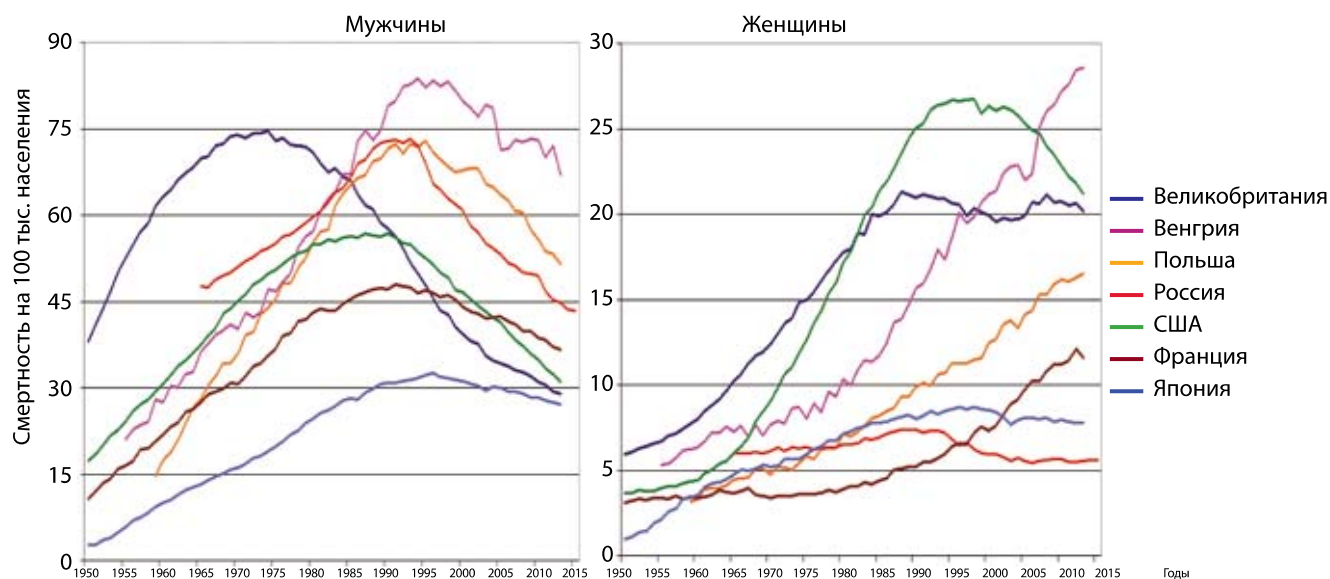


Рис. 1. Динамика смертности от рака легкого

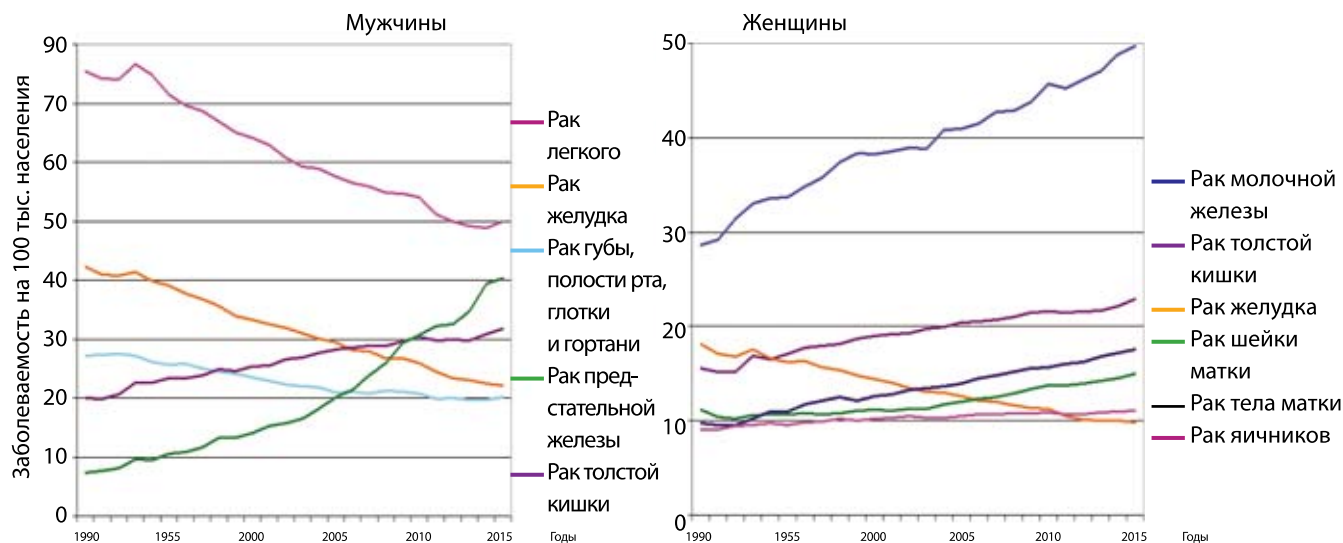


Рис. 2. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями в России

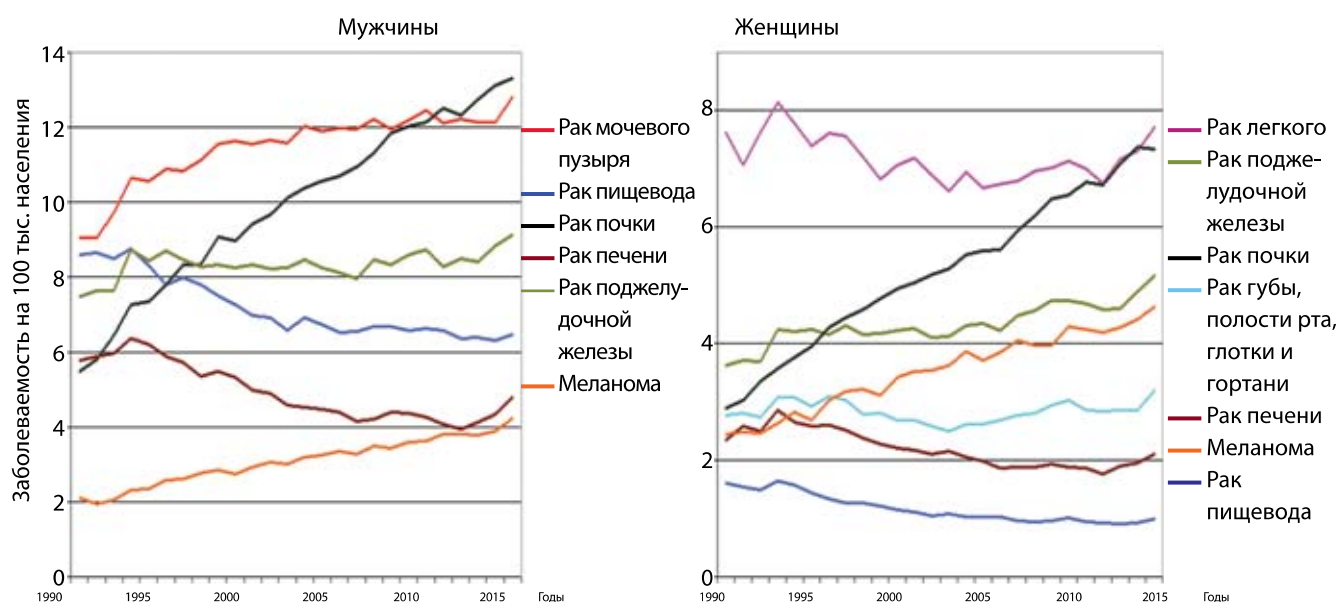


Рис. 3. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями в России

которая прошла в Москве в 1986 г., Минздравом СССР был принят регламент о ПДК смолы в сигаретах и папиросах, производимых в нашей стране и импортируемых в нее. В результате было достигнуто уменьшение очень высоких (>30 мг на сигарету) концентраций смолы до умеренных (15 мг на сигарету), а затем — до относительно низких (12 мг на сигарету).

Снижение заболеваемости и смертности только от рака легкого спасло жизнь, как минимум, 200 тыс. россиян, а также многим десяткам тысяч граждан других стран бывшего СССР, в которых также снизилась смертность от этого заболевания (рис. 4).

Вклад улучшения эффективности лечения в снижение смертности от рака легкого ничтожно мал, если он вообще имеет место быть. Популяционная относительная 5-летняя выживаемость больных раком легкого составляет, в лучшем случае, 18 %. По данным США,

этот показатель с 1973 г., когда он был равен 12 %, изменился незначительно [49]. В результате снижения частоты плоскоклеточного рака и роста аденокарциномы изменилось соотношение между этими гистологическими формами. К сожалению, мы не можем это документировать на основании российской статистики, но в пользу этого говорят клинический материал онкологических клиник России, а также зарубежные данные [50]. Эту тенденцию объясняют изменением в химическом составе табачного дыма. Снижение уровня смол в сигаретном дыме привело к уменьшению концентрации бенз(а)пирена и других ПАУ. В то же время в дыме современных сигарет больше табакоспецифических N-нитросоединений, таких как 4-метилнитрозоамино-1-(3-пиридил-1-бутанон (ННК). Высказывается предположение, согласно которому снижение в сигаретах концентрации ПАУ и повышение

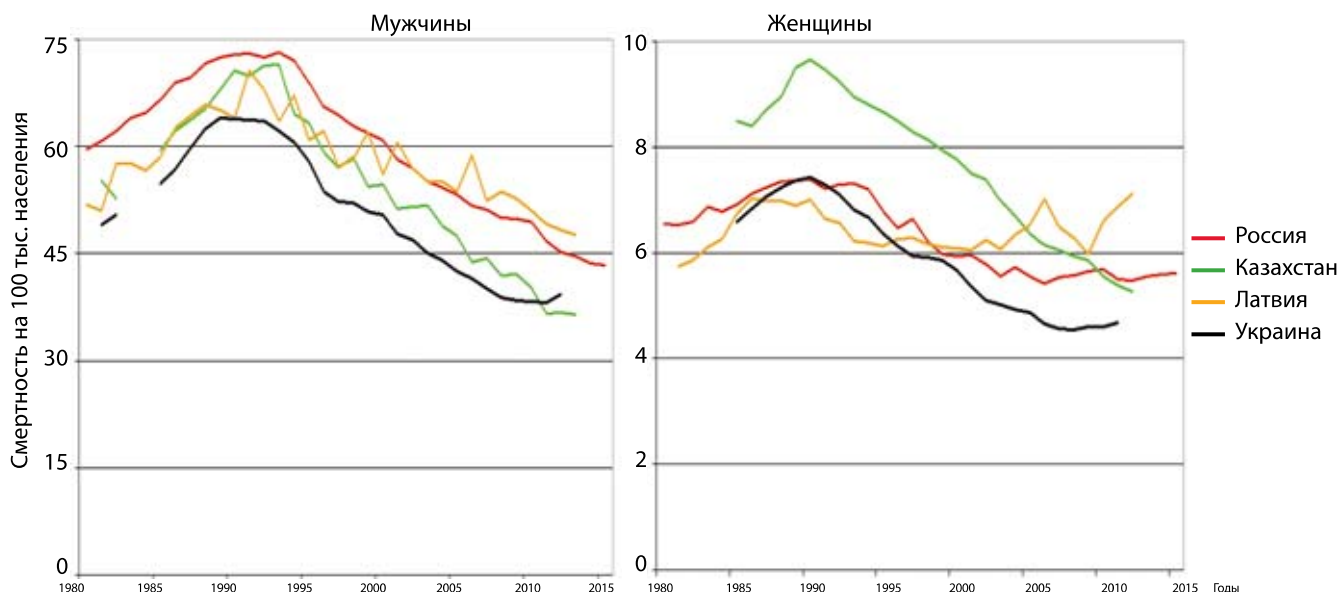


Рис. 4. Динамика смертности от рака легкого в странах бывшего СССР

уровня табакоспецифических N-нитросоединений привели к тому, что доминирующей формой рака легкого стала аденокарцинома [51].

Снижение концентрации смолы в сигаретах, потребляемых в России, и, соответственно, уровня канцерогенных веществ, входящих в ее состав, скорее всего, стало причиной снижения заболеваемости мужчин раком губы, полости рта, глотки, гортани (см. рис. 2) и пищевода (см. рис. 3). Фактором риска развития рака полости рта, глотки и пищевода помимо курения является употребление крепких спиртных напитков, а рака глотки — также инфицированность ВПЧ. С начала 90-х годов прошлого века в России увеличились употребление спиртных напитков и частота инфицированности ВПЧ, что, скорее всего, стало препятствием для более выраженного снижения заболеваемости и, соответственно, смертности от ЗНО этих локализаций.

В западных странах снижение заболеваемости плоскоклеточным раком пищевода сопровождается увеличением частоты встречаемости аденокарциномы. Эта тенденция объясняется ростом распространенности как в западных странах, так и в восточных ожирения. Чрезмерная масса тела и недостаточность физической активности — доминирующие факторы риска аденокарциномы легкого [52].

Снижение смертности от **рака желудка** во многих странах началось с середины прошлого столетия (рис. 5). Однако, скорее всего, оно началось еще раньше вследствие снижения заболеваемости (см. рис. 2). Эта положительная динамика не является результатом ни улучшения эффективности методов лечения, ни планомерной профилактики, основанной на данных научных исследований. За последние 3 десятилетия 5-летняя относительная выживаемость больных раком желудка в США увеличилась с 15 % в 1973 г. до 30 %

в 2013 г. [49]. Однако улучшением показателей выживаемости можно лишь частично объяснить снижение смертности от этой онкопатологии, тем более что оно началось более 60 лет назад. Это «спонтанный» процесс, который считается результатом улучшения социального и экономического положения населения, технологического прогресса в пищевой промышленности, доступности и разнообразия продуктов питания. Частота заболеваемости раком желудка уменьшилась в результате улучшения коммунальных и гигиенических условий, а именно снижения скученности проживания. Это привело к уменьшению распространности инфицирования *H. pylori*. Использование в пищевой промышленности низких температур для хранения продуктов питания и широкое распространение домашних холодильников привели к снижению применения соли для консервации пищи и, соответственно, ее потребления. Наконец, изменение рациона питания в сторону увеличения употребления овощей и фруктов в результате их круглогодичной доступности также повлияло на положительную динамику заболеваемости раком желудка [3].

Кривые смертности от рака желудка японских и российских мужчин и женщин идут параллельно (см. рис. 5). Это косвенно указывает на схожесть причин, определяющих ее снижение в этих странах. Однако известно, что в Японии широкое распространение получил скрининг рака желудка, который, по мнению японских авторов, является основной причиной снижения смертности от этого заболевания. В России скрининг рака желудка никогда не проводился. Тем не менее, динамика смертности от рака этой локализации в 2 странах практически одинакова. Эффективность скрининга рака желудка, проводимого в Японии, давно вызывала сомнения у западных ученых, так как она не была доказана в клинических исследованиях.

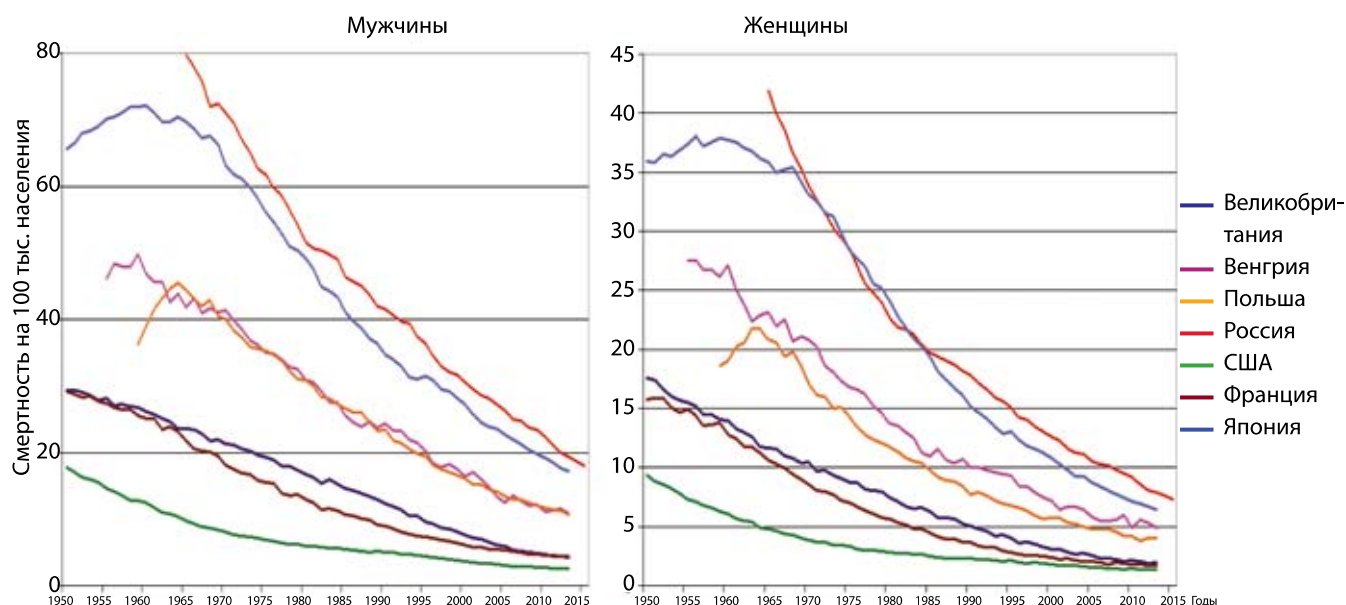


Рис. 5. Динамика смертности от рака желудка

Наше наблюдение еще раз подтверждает несостоятельность заявлений о том, что скрининг снижает смертность от рака желудка.

Смертность от **рака толстой (ободочной и прямой) кишки** снижается практически во всех странах, представленных на рис. 6. Эту тенденцию для большинства развитых стран (США, Великобритания, Франция, Япония) можно объяснить вторичной профилактикой, т. е. проведением организованного скрининга (тестирования на скрытую кровь, сигмоидоскопии и колоноскопии), в результате которого выявляются ранние формы рака или предраковые неоплазии (аденоматозные полипы). Во многих развитых странах снижение заболеваемости этой онкопатологией можно объяснить и изменением рациона питания в сторону увеличения употребления овощей и фруктов, уменьшения употребления обработанных мясных продуктов и мяса. Улучшился и показатель 5-летней выживаемости больных раком этого органа с 49 % в 1973 г. до 66 % в 2013 г. [49].

В России заболеваемость (см. рис. 2) раком толстой кишки и смертность (см. рис. 6) от этого заболевания стабилизировались, а с 2010 г. наметилось снижение смертности. Скорее всего, эта тенденция — результат улучшения диагностики (не скрининга) и совершенствования методов лечения.

В США и некоторых развитых странах уменьшается заболеваемость раком дистальных отделов ободочной (нисходящей и сигмовидной) кишки, скорее всего, в результате изменения (улучшения) рациона питания и увеличивается заболеваемость раком восходящей кишки — как следствие роста распространенности ожирения [53].

В большинстве развитых стран, в том числе и в России отмечены увеличение заболеваемости (см. рис. 2) и стабилизация или снижение смертности от **рака молочной железы** (рис. 7). Рост заболеваемости данной

патологией в развитых странах можно объяснить в первую очередь массовым проведением маммографического скрининга, в результате которого выявляются клинически незначимые образования. Важная причина увеличения заболеваемости раком молочной железы — рост распространенности таких факторов риска, как избыточная масса тела, ожирение, высококалорийное питание, богатое животными жирами, а также репродуктивных факторов (поздние первые роды, раннее менархе, поздняя менопауза, применение ГЗТ).

Смертность от рака молочной железы в Великобритании, США и Франции начала снижаться с середины 80-х, в Венгрии и Польше — с 90-х годов прошлого столетия. В Японии смертность от этой патологии продолжает расти. В России она стабилизировалась и только с 2010 г. начала снижаться (см. рис. 7). Это в первую очередь является результатом совершенствования методов лечения, в частности применения гормонотерапии и современных методов лекарственного лечения, включая избирательную терапию. Кроме того, на снижение смертности от рака молочной железы, несомненно, повлияло увеличение доли ранних и интраэпителиальных форм рака, которые выявляются в процессе организованного маммографического скрининга. Пятилетняя выживаемость больных раком молочной железы растет. Наилучший показатель регистрируется в США: с 1973 по 2013 г. он вырос с 74 до 90 % [49]. Однако очевидно, что этот неоправданно положительный показатель значительно завышен за счет обнаруженных при маммографическом скрининге образований, которые фактически не являются злокачественной опухолью [54]. К сожалению, в настоящее время не существует методов, позволяющих прогнозировать течение так называемых клинически незначимых ЗНО. Однако об этой проблеме должны

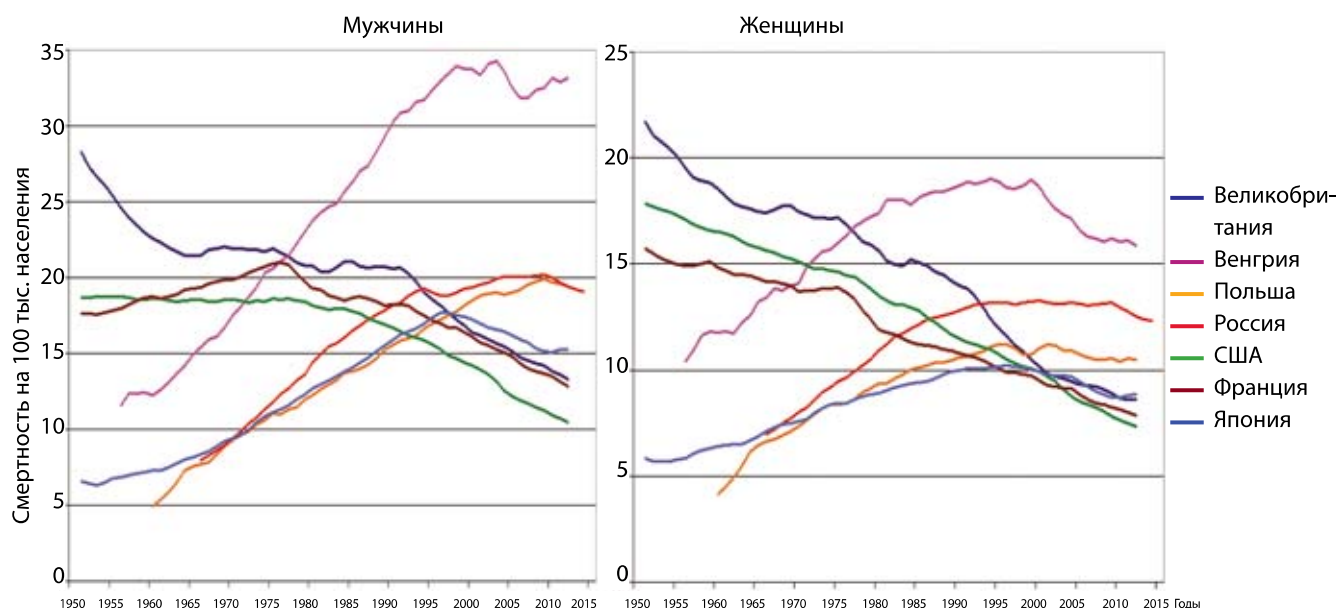


Рис. 6. Динамика смертности от рака прямой, ободочной и тонкой кишки

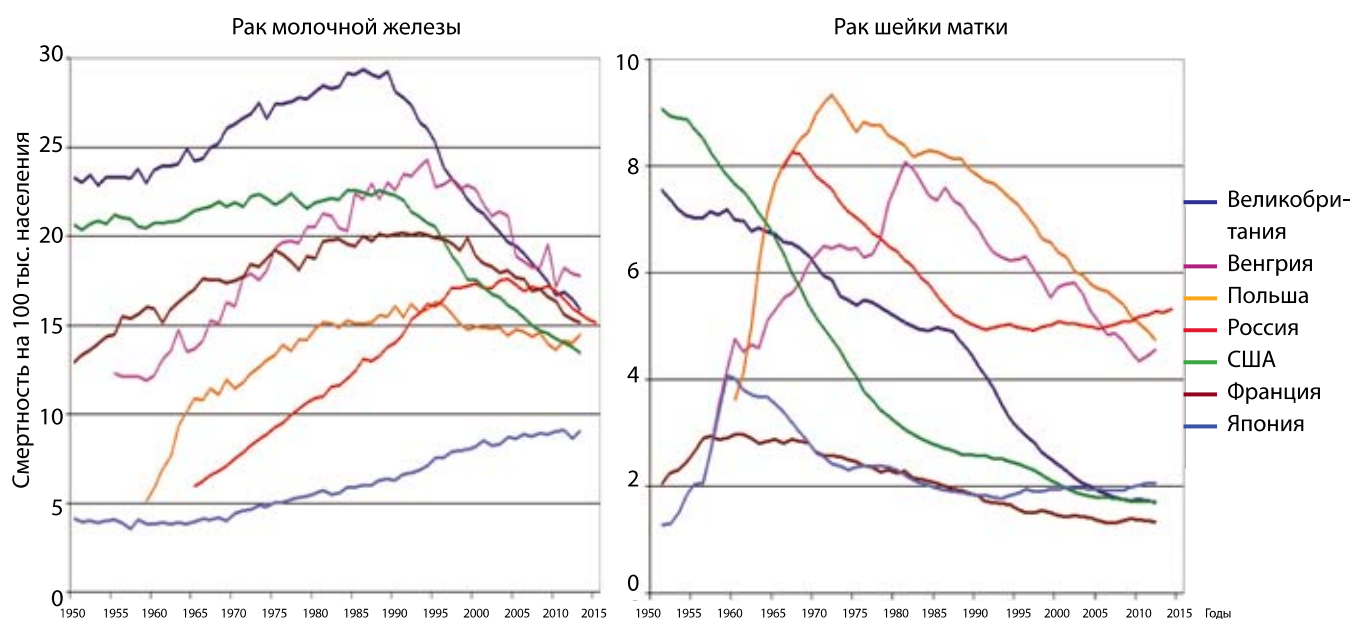


Рис. 7. Динамика смертности от рака молочной железы и рака шейки матки

знать специалисты, которые участвуют в скрининге, последующем обследовании и лечении больных.

Заболеваемость и смертность от **рака шейки матки** снижаются в большинстве развитых стран в результате уменьшения распространенности инфекции ВПЧ, а также проведения массового организованного цитологического скрининга, который позволяет выявлять не только ранние формы рака, но и предраковые неоплазии, такие как CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) и рак *in situ*. Отсутствие программ организованного скрининга привело к росту как заболеваемости, так и смертности от рака шейки матки в России (см. рис. 2, 7). Попытки заменить организованный скрининг с контролем качества на основании

рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и МАИР диспансеризацией населения вряд ли приведут к снижению заболеваемости и смертности от рака данной локализации. Тестирование на ВПЧ — принятый метод выявления рака шейки матки, обладающий рядом преимуществ по сравнению с цитологическим скринингом [55].

Для профилактики инфицирования ВПЧ и, в конечном счете, рака шейки матки и других опухолей, этиологически связанных с ВПЧ, созданы, тестированы и рекомендованы для применения 3 вакцины: бивалентная против ВПЧ 16-го и 18-го типов, квадριвалентная против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов и девятивалентная против ВПЧ 6, 18, 6,11, 31, 33, 45, 52 и 58-го типов.

Вакцинация предупреждает инфицирование этими типами вируса и развитие выраженной дисплазии у 90 % женщин. Применение последней вакцины наиболее эффективно для профилактики рака шейки матки и других форм ЗНО, причиной которых является ВПЧ [56]. Вакцинация против ВПЧ в будущем может предотвратить 90 % всех случаев рака шейки матки и других форм рака, развитие которых связано с ВПЧ.

Американское онкологическое общество (ACS) рекомендовало [56]:

- вакцинировать девочек и мальчиков в возрасте 11–12 лет;
- для вакцинации девочек применять бивалентную или квадривалентную, а по возможности девятивалентную вакцину;
- для вакцинации мальчиков использовать квадривалентную, а по возможности девятивалентную вакцину;
- вакцинировать женщин в возрасте 13–26 лет, мужчин — 13–21 года в случае, если их не вакцинировали в подростковом возрасте (11–12 лет) или они не получили 3 дозы вакцины;
- вакцинировать в возрасте до 26 лет специальные группы населения, а именно лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и мужчин-гомосексуалов.

В России заболеваемость **раком тела матки** растет (см. рис. 2), а смертность от этого заболевания с начала 2000-х годов стабильна (рис. 8). В большинстве западных стран заболеваемость и смертность от данной патологии снижается. Эти противоположные тренды, по-видимому, можно объяснить различными тенденциями воздействия на женскую популяцию факторов риска рака этого органа. Риск рака тела матки связан с гормональными и репродуктивными факторами. Он чаще встречается у никогда не рожавших женщин

и у женщин, получающих ГЗТ в период менопаузы. Ожирение и чрезмерная масса тела также являются доказанными факторами риска рака эндометрия. Следует отметить, что применение ГЗТ в США снизилось [45] в то время как в России, скорее всего, увеличилось. За последние 3 десятилетия 5-летняя выживаемость больных раком тела матки не менялась и составляет 83 % [49].

В России отмечается небольшой рост заболеваемости (см. рис. 2) и снижение смертности (рис. 9) от **рака яичников**. Аналогичная тенденция имеет место в большинстве развитых стран. Это можно объяснить совершенствованием методов раннего выявления и лечения данного заболевания. В США 5-летняя выживаемость больных этой формой рака выросла с 36 % в 1973 г. до 47 % в 2013 г. [49].

Снижение смертности от **РПЖ** (см. рис. 8) в развитых странах можно объяснить совершенствованием методов лечения. В США 5-летняя выживаемость пациентов с РПЖ выросла с 66 % в 1973 г. до 99 % в 2013 г., т. е. практически все больные РПЖ в США излечиваются. В улучшении выживаемости важную роль играет также ранняя диагностика РПЖ в результате скрининга с применением теста на простатический специфический антиген (ПСА). Однако ПСА-скрининг приводит к гипердиагностике, т. е. выявлению образований, которые не имеют клинического значения. Распространение массового ПСА-скрининга привело к резкому увеличению показателей заболеваемости РПЖ. В странах, в которых ПСА-скрининг получил массовое распространение (США, Канада, Австралия), динамика заболеваемости, ее рост и снижение являются отражением скрининговой активности [57].

В России рост смертности от РПЖ, скорее всего, является результатом недостаточной эффективности лечения, а также выявления болезни на поздней

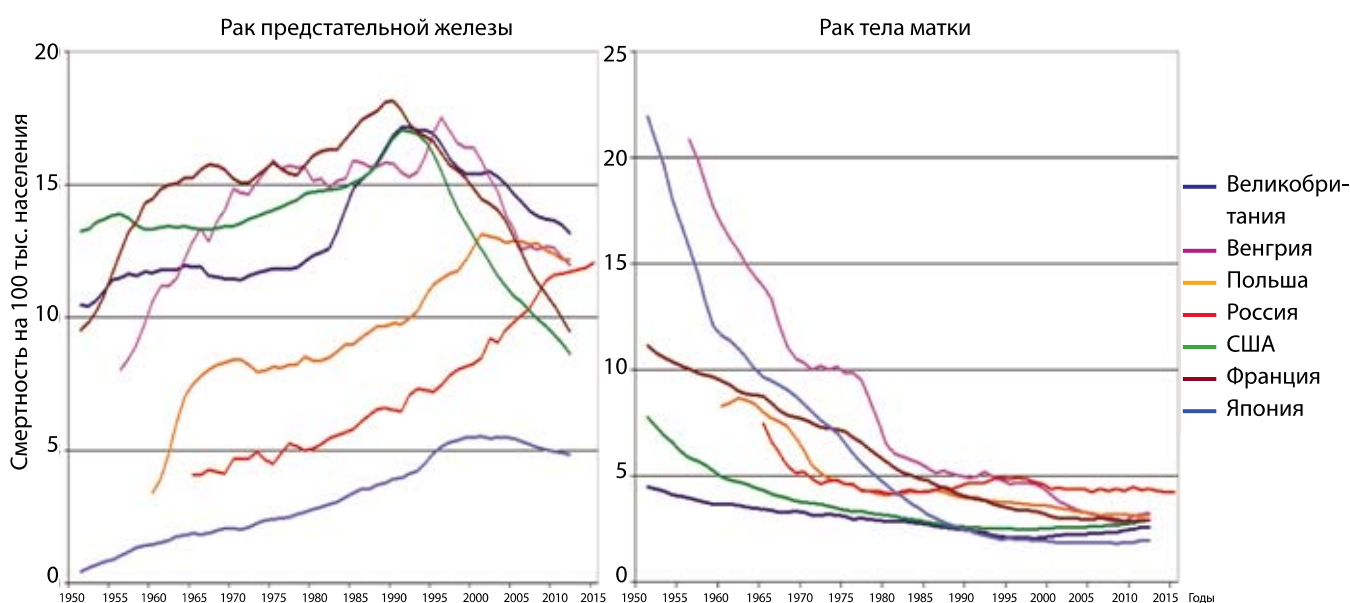


Рис. 8. Динамика смертности от рака предстательной железы у мужчин и рака тела матки у женщин

стадии. Важно отметить, что рост показателей заболеваемости РПЖ (см. рис. 2) более выражено, чем рост смертности (см. рис. 8). За период с 1990 по 2015 г. заболеваемость увеличилась с 8,0 до 42,0 на 100 тыс. населения, т. е. более чем в 5 раз. За этот же период смертность выросла меньше чем в 2 раза — с 6,2 до 11,3 на 100 тыс. Этот факт указывает на то, что в России, как и в США 2 десятилетия назад, рост заболеваемости РПЖ в значительной степени определяется ростом распространенности ПСА-тестирования [57].

В России заболеваемость **раком почки** растет (см. рис. 2), смертность от данной патологии у мужчин практически не меняется, а у женщин имеет тенденцию к снижению (см. рис. 9). Увеличение заболеваемости раком почки трудно объяснить. Доказанный фактор риска рака этой локализации — курение (около 30 % случаев у мужчин и 20 % у женщин). Как сказано выше, заболеваемость ЗНО, связанными с курением, снижается, а не растет. Возможно, эта тенденция вызвана увеличением распространенности других значимых факторов риска развития данного заболевания, в частности чрезмерной массы тела, низкой физической активности, гипертонии [58]. Однако тот факт, что быстрый и выраженный рост заболеваемости не сопровождается увеличением смертности, скорее всего, указывает на улучшение диагностики рака почки на ранних стадиях, что не исключает возможность гипердиагностики. В США 5-летняя выживаемость больных раком почки увеличилась с 50 % в 1973 г. до 74 % в 2013 г. [49]. Улучшение выживаемости и усовершенствование методов лечения, скорее всего, являются причинами стабилизации и уменьшения показателей смертности.

Заболеваемость и смертность от **рака мочевого пузыря** снижаются во всем мире в результате уменьшения контакта с канцерогенными веществами на производстве (ароматическими аминами, альфа-нафтиламин, 4-аминобифенилом и бензолом) [3]. После запрета на использование этих производственных канцерогенов основной причиной развития рака мочевого пузыря стало курение. В большинстве развитых стран распространение этой вредной привычки снижается, что также оказывает положительное влияние на динамику заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря [59].

В России заболеваемость раком мочевого пузыря (см. рис. 3) росла до начала 2000-х годов, затем стабилизировалась. В то же время смертность от этой патологии снижается как у мужчин, так и у женщин (см. рис. 9). На динамику заболеваемости влияет частота диагностики *in situ* рака и его доля в статистике заболеваемости раком мочевого пузыря. Прогресс в методах диагностики и лечения привел к увеличению 5-летней выживаемости больных раком мочевого пузыря с 72 % в 1973 г. до 77 % в 2013 г. [49].

Снижение заболеваемости и смертности от **ГЦР печени** в странах с исходно высокой смертностью имеет различные причины. В Северной Америке и странах Европы, включая Россию (см. рис. 3, 9), уменьшение заболеваемости и смертности от данной патологии, скорее всего, является результатом снижения потребления алкоголя и, соответственно, заболеваемости алкогольным циррозом печени, который предшествует развитию рака. В Японии, как и во многих других странах Восточной и Юго-Восточной Азии, главные причины развития рака печени — инфицированность ВГ-В, ВГ-С, вирусным гепатитом и циррозом. Уменьшение инфицированности ВГ-В и частично ВГ-С как в результате вакцинации, так и благодаря соблюдению рекомендованных гигиенических мер, привело к снижению распространенности рака печени в Японии и других странах региона.

Несмотря на то, что до настоящего времени нет результатов рандомизированных контролируемых

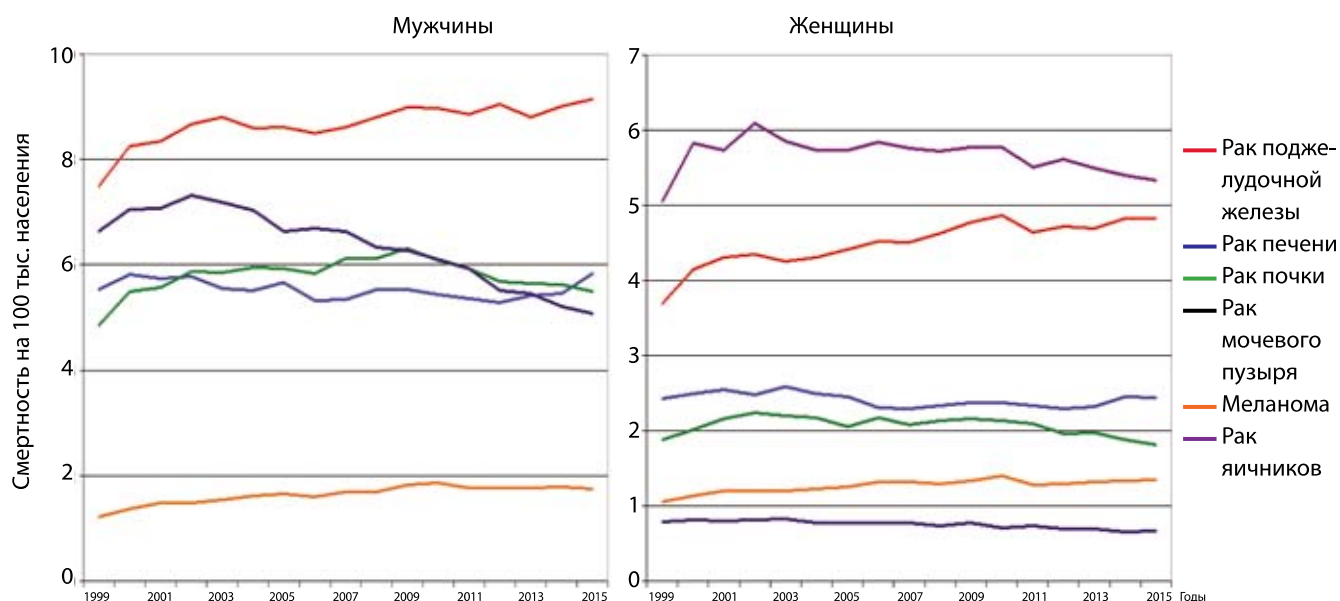


Рис. 9. Динамика смертности от некоторых злокачественных новообразований в России

исследований эффективности вакцинации против ВГ-В для профилактики ГЦР, существуют некоторые оппортунистические данные, указывающие на ее эффективность. Например, на Тайване национальная массовая вакцинация новорожденных, а затем детей и взрослых, которая была начата в 1984 г., привела к снижению заболеваемости ГЦР в когортах детей, рожденных после 1984 г. Результаты последующего наблюдения за когортами вакцинированных детей указывают на дальнейшее уменьшение заболеваемости. Риск развития ГЦР у вакцинированных детей после 20-летнего наблюдения снизился на 70 % по сравнению с невакцинированными (отношение рисков 0,31) [60]. Массовая вакцинация против ВГ-В в Южной Корее привела к уменьшению заболеваемости ГЦР на 70 % (отношение рисков 0,30) и инфицированности ВГ-В с 6–8 до 2–3 % [61].

В странах Азии и Африки принята практика массовой вакцинации новорожденных против ВГ-В. В западных странах рекомендуется тестирование на Hbs-Ag (антиген ВГ-В) всех беременных женщин и проводится вакцинация младенцев, рожденных от Hbs-Ag-положительных женщин. Однако с учетом роста распространенности инфекции ВГ-В, связанного с увеличением числа перемещающихся и мигрирующих людей, необходимо рассмотреть возможность повсеместной вакцинации против ВГ-В [62].

Рост смертности от ГЦР в некоторых западных странах, скорее всего, связан с увеличением инфицированности населения ВГ-В, ВГ-С и заболеваемости раком этого органа. В то же время отмечен прогресс в лечении ЗНО печени, в частности в США 5-летняя выживаемость выросла с 3,4 % в 1977 г. до 18,3 % в 2013 г. [4].

В России заболеваемость и смертность от **рака поджелудочной железы** у женщин увеличиваются, а у мужчин относительно стабильны, с тенденцией к росту

(см. рис. 3, 9). Эта динамика не имеет внятного объяснения. Пятилетняя выживаемость больных раком поджелудочной железы остается очень низкой, однако по данным литературы, в США она выросла с 2,5 % в 1977 г. до 7,8 % в 2013 г. [4]. Один из основных доказанных факторов риска рака поджелудочной железы — курение. Однако этот фактор ответственен не более чем за 30 % случаев. Характер питания с преобладанием обработанных мясных продуктов также повышает риск возникновения рака данной локализации. На основании эпидемиологических исследований подсчитана доля случаев рака поджелудочной железы, связанных с ожирением, избыточной массой тела и недостатком физической активности. В Европе она составляет 19 %, в США — 27 %. Риск развития рака поджелудочной железы повышен у лиц, страдающих сахарным диабетом и перенесших хронический панкреатит. Примерно у 10 % больных раком поджелудочной железы заболевание носит семейный (наследственный) характер [63].

Заболеваемость и смертность от **меланомы кожи** до последнего времени увеличивались в большинстве стран, за исключением Новой Зеландии, Австралии и США, где эти показатели начали снижаться в конце 80-х годов прошлого столетия. Эта благоприятная динамика — результат профилактики. Население этих стран последовало рекомендациям онкологов и начало принимать меры по защите от естественных солнечных и искусственных УФ-лучей. Недавно произошел перелом и в других развитых странах. К сожалению, в России заболеваемость и смертность от меланомы кожи растут (см. рис. 3, 9), несмотря на улучшение 5-летней выживаемости. В США этот показатель увеличился с 80 % в 1973 г. до 93 % в 2013 г. [49].

Изучение динамики смертности от меланомы в зависимости от года рождения (когорты) показало, что у жителей ряда европейских стран, детство и юность

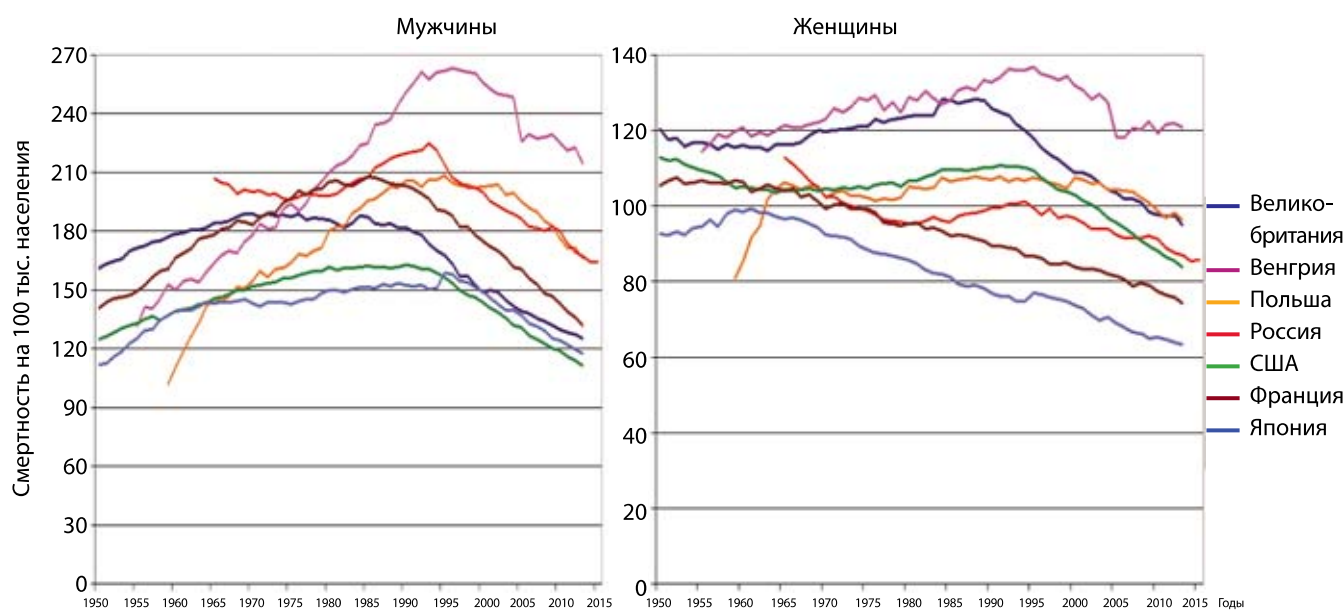


Рис. 10. Динамика смертности от всех злокачественных новообразований

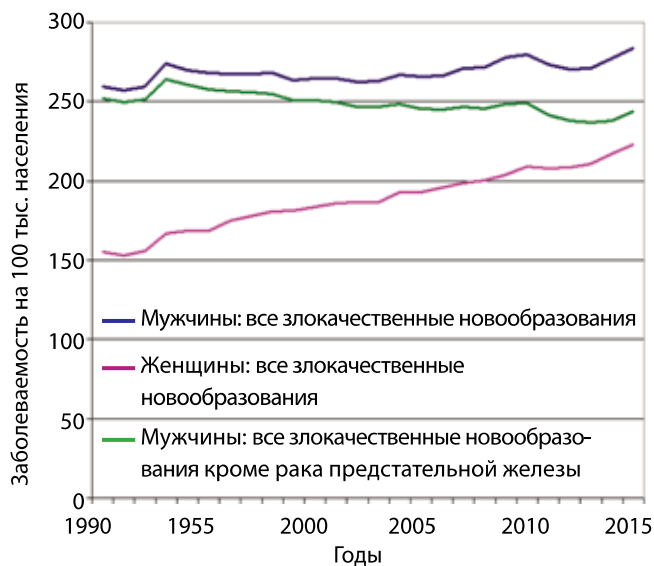


Рис. 11. Заболеваемость всеми формами злокачественных новообразований в России

которых проходили в первой половине прошлого столетия и совпали с наиболее активным применением УФ-ламп для профилактики и лечения детских болезней, резко увеличилась смертность от меланомы. Причем рост смертности был наиболее выражен для ее злокачественной формы, которая развивается в результате воздействия УФ-излучения в детском возрасте [37]. С появлением данных о канцерогенности УФ-лучей практика их терапевтического применения была прекращена, что, с точки зрения М. Boniol и соавт., привело к снижению заболеваемости наиболее злокачественными формами меланомы и, соответственно, смертности от меланомы вообще. Авторы считают, что роль современных методов лечения в снижении

смертности от меланомы минимальна. Они прогнозируют, что этот благоприятный тренд будет продолжаться и, более того, большая часть новых случаев меланомы в ближайшем будущем будет иметь менее злокачественный характер [37].

Смертность от **всех ЗНО** снижается в большинстве развитых стран как среди мужчин, так и среди женщин (рис. 10). В России уменьшение смертности от всех ЗНО регистрируется с начала 90-х годов, как и снижение смертности от рака легкого, гортани, полости рта, глотки, пищевода и опухолей, причиной появления которых является курение. Причем кривые смертности от всех ЗНО повторяют форму кривых перечисленных выше форм рака. Это наблюдение еще раз подтверждает вклад контроля курения в профилактику ЗНО.

На рис. 11 представлены кривые, характеризующие динамику заболеваемости всеми ЗНО у мужчин. Заболеваемость российских мужчин всеми ЗНО снижалась с 1993 по 2003 г., а затем стабилизировалась. Небольшой рост был отмечен в период между 2007 и 2010 гг., после чего заболеваемость уменьшилась, а затем между 2013 и 2015 гг. вновь начала увеличиваться. По нижней кривой очевидно, что рост заболеваемости всеми ЗНО в значительной степени обусловлен увеличением заболеваемости РПЖ.

Заболеваемость всеми ЗНО российских женщин растет (см. рис. 11) за счет увеличения распространенности таких факторов, как избыточная масса тела, недостаток физической активности, повышенная инсоляция, а также, возможно, роста инфицированности ВПЧ и отсутствия научно обоснованных программ скрининга, в первую очередь, рака шейки матки. Не исключено, что как и в других странах на увеличение заболеваемости раком молочной железы и, соответственно, всех ЗНО влияет гипердиагностика.

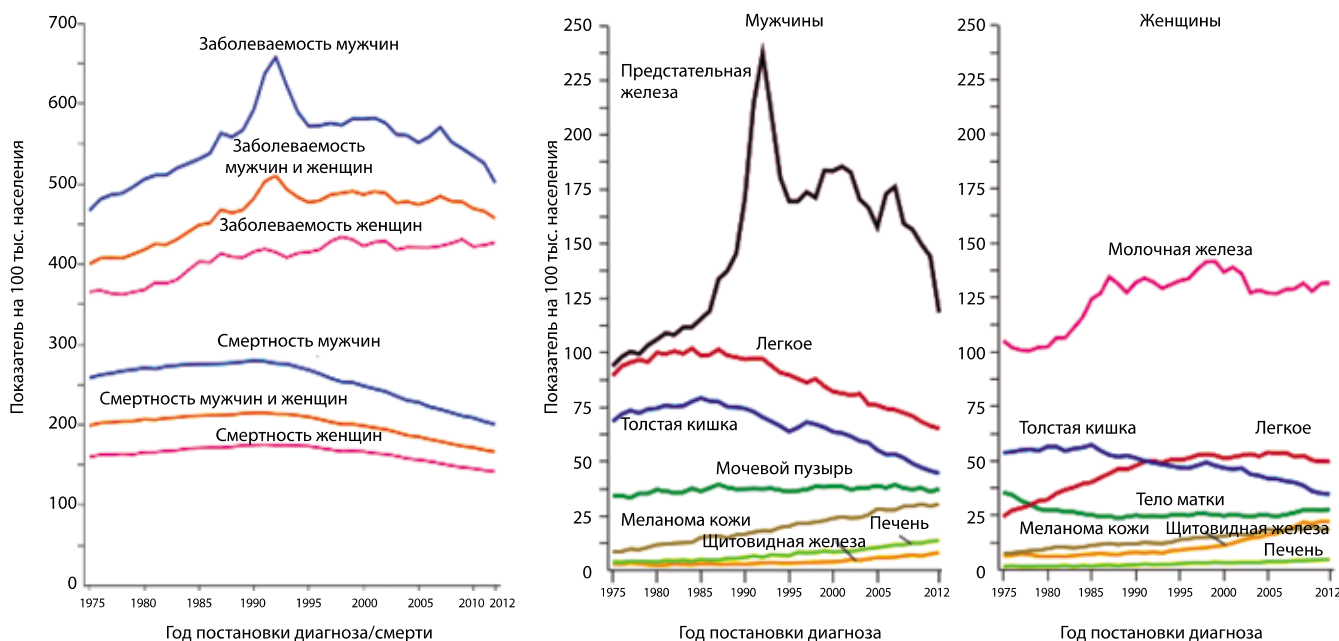


Рис. 12. Динамика смертности и заболеваемости всеми и некоторыми злокачественными новообразованиями в США

На рис. 12 представлена динамика заболеваемости всеми ЗНО в США и отдельными формами ЗНО, в частности РПЖ. Очевидно, что кривая динамики заболеваемости всеми ЗНО в США повторяет кривую динамики заболеваемости РПЖ, которая, в свою очередь, отражает тенденцию скрининговой активности в этой стране. Таким образом, рост заболеваемости мужского населения в России, США и, скорее всего, других странах, в которых имел место массовый ПСА-скрининг, в значительной степени можно объяснить гипердиагностикой РПЖ [64].

Заключение

«Смерть в старости неотвратима, но смерть в молодости можно предотвратить», — эти слова, при-

надлежащие выдающемуся английскому эпидемиологу Ричарду Доллу, фактически определяют цель профилактики, а именно предотвращение преждевременной смерти отдельного индивида и, в результате, снижение преждевременной смертности в популяции. Эта цель может быть достигнута как в результате снижения заболеваемости, т. е. первичной профилактики, так и с помощью раннего выявления опухоли, вторичной профилактики. Первичная профилактика — наиболее эффективное направление противораковой борьбы.

Дальнейшее снижение смертности от ЗНО может быть достигнуто лишь в результате выполнения комплексной научно обоснованной целевой программы, включающей первичную профилактику, скрининг и лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hill A.B. The environment and disease: association or causation? *J R Soc Med* 2015;108(1):32–7.
- Tobacco smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100(Pt E): 1–538.
- Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с. [Zaridze D.G. Cancer prophylactics. Guidelines for doctors. Moscow: IMA-PRESS, 2009. 224 p. (In Russ.)].
- Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В. Взаимодействие факторов окружающей среды и генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей. *Успехи молекулярной онкологии* 2016;3(2):8–17. [Zaridze D.G., Mukeria A.F., Shangina O.V. Interaction of environmental factors and heredity in the etiology of malignant tumors or Interaction of genetic polymorphism and exogenous factors in the etiology of malignant tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2016;3(2):8–17. (In Russ.)].
- Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1951;2(4682):739–48.
- Заридзе Д.Г. Табак — основная причина рака. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 208 с. [Zaridze D.G. Tobacco — the main cause of cancer. Moscow: IMA-PRESS, 2012. 208 p. (In Russ.)].
- Tobacco smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1986;38:35–394.
- Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004;83:1–1438.
- Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;89:1–592.
- Nagrani R., Mhatre S., Rajaraman P. et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. *Eur J Cancer* 2016;66:153–61.
- Kelly S.P., Graubard B.I., Andreotti G. et al. Prediagnostic body mass index trajectories in relation to prostate cancer incidence and mortality in the PLCO cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2016;109(3):1–9.
- Arnold M., Pandeya N., Byrnes G. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):36–46.
- Friedenreich C., Norat T., Steindorf K. et al. Physical activity and risk of colon and rectal cancer: The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2398–407.
- Zaridze D.G. Environmental etiology of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(3):389–400.
- English D.R., MacInnis R. J., Hodge A.M. et al. Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1509–14.
- Chao A., Thun M.J., Connell C.J. et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;293(2):172–82.
- Norat T., Bingham S., Ferrari P. et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):906–16.
- Domingo J.L., Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat: What about environmental contaminants? *Environ Res* 2016;145:109–15.
- Consumption of red meat and processed meat. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2015;114:6–13.
- Koushik A., Hunter D.J., Spiegelman D. et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(19):1471–83.
- van Duijnhoven F.J., Bueno-De-Mesquita H.B., Ferrari P. et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1441–52.
- Bingham S.A., Day N.E., Luben R. et al. Dietary fiber in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003;361(9368):1496–501.
- Biological agents. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus. Human papillomaviruses. *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100B:1–499.
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49(3):347–53.
- Hepatitis viruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;59:1–255.
- Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;90:1–636.
- Global Status Report on Alcohol 2004. World Health Organisation Department of Mental Health and Substance Abuse. WHO Global Status Report on Alcohol 2004. Geneva, 2004. Pp. 1–68.
- Alcohol drinking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1988;44:7–379.
- Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2010;96(3):1383.

30. Moore L.E., Hung R., Karami S. et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 2008;122(8):1710–5.
31. Zaridze D., Brennan P., Boreham J. et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 2009;373(9682):2201–14.
32. Outdoor air pollution. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2016;109:35–448.
33. Brauer M., Amann M., Burnett R.T. et al. Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution. *Environ Sci Technol* 2012;46(2):652–60.
34. Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100(Pt F):9–562.
35. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and Ultraviolet Radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1992;55:1–316.
36. Montella A., Gavin A., Middleton R. et al. Cutaneous melanoma mortality starting to change: a study of trends in Northern Ireland. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2360–6.
37. Autier P., Koechlin A., Boniol M. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. *Eur J Cancer* 2015;51(7):869–78.
38. Radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100(Pt D): 7–303.
39. Breast cancer screening. *IARC Handbooks of Cancer Prevention? International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation. IARC Press*, 2012.
40. Marshall H.M., Bowman R.V., Yang I.A. et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 5):S524–39.
41. Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D. et al. Occupational X-ray examinations and lung cancer risk. *Int J Cancer* 2005;115(2):263–7.
42. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф. Эпидемиология и профилактика рака легкого. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2010;21(3):3–13. [Zaridze D.G., Mukeria A.F. Epidemiology and prophylactics of lung cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2010;21(3):3–13. (In Russ.)].
43. Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliott A.M. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335(7621):651.
44. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007;91:1–528.
45. Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360(9337):942–4.
46. Ravdin P.M., Cronin K.A., Howlander N. et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16):1670–4.
47. Glass A.G., Lacey J.V. Jr, Carreon J.D. et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(15):1152–61.
48. Tobacco: A major International Health Hazard. Eds.: D.G. Zaridze, R. Peto. *IARC Scientific Publication № 74. Lyon: International Agency for Research on Cancer*, 1986.
49. Mokdad A.H., Dwyer-Lingre L., Fitzmaurice C. et al. Trends and patterns of disparities in cancer mortality among US counties, 1980–2014. *JAMA* 2017;317(4):388–406.
50. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014;84(1):13–22.
51. Gray N., Zaridze D., Robertson C. et al. Variation within global cigarette brands in tar, nicotine, and certain nitrosamines: analytic study. *Tob Control* 2000;9:351.
52. Castro C., Bosetti C., Malvezzi M. et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014;25(1):283–90.
53. Zhu C., Bassig B.A., Zaridze D. et al. A birth cohort analysis of the incidence of ascending and descending colon cancer in the United States, 1973–2008. *Cancer Causes Control* 2013;24(6):1147–56.
54. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380(9855):1778–86.
55. Ogilvie G.S., Krajden M., van Niekerk D. et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer* 2017;140(2):440–8.
56. Saslow D., Andrews K.S., Manassaram-Baptiste D. et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin* 2016;66(5):375–85.
57. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г. Скрининг злокачественных опухолей. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2014; 25(3–4):5–16. [Davydov M.I., Zaridze D.G. Screening for malignant tumors. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2014;25(3–4):5–16. (In Russ.)].
58. Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5): 245–57.
59. Malats N., Real F.X. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(2):177–89.
60. Chang M.H., You S.L., Chen C.J. et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccines: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(19):1348–55.
61. Gwack J., Park S.K., Lee E.H. et al. Hepatitis B vaccination and liver cancer mortality reduction in Korean children and adolescents. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(9):2205–8.
62. Hepatitis B. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
63. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(44):9694–705.
64. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.