Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

## ПРОФИЛАКТИКА – НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОЙ БОРЬБЫ

Д.Г. Заридзе

# PREVENTION – THE MOST EFFECTIVE METHOD OF CANCER CONTROL

Д.Г. Заридзе

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей, НИИ канцерогенеза, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24. e-mail:dgzaridze@crc.umos.ru

D.G. Zaridze

Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Prevention, Institute of Carcinogenesis, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin. 115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 24. e-mail:dgzaridze@crc.umos.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 и низкая физическая активность, питание, богатое обработанными мясными продуктами и мясом и бедное овощами и фруктами, потребление алкогольных напитков, некоторые типы вирусной и бактериальной инфекции, чрезмерное воздействие солнечных лучей, канцерогенные вещества на рабочем месте и в атмосферном воздухе, ионизирующая радиация, экзогенные гормоны.

Смертность от элокачественных новообразований в большинстве развитых стран мира снижается, в основном, за счет снижения заболеваемости и, соответственно, смертности от рака легкого и других форм рака, причиной которых является курение. Снижение заболеваемости этими формами рака можно объяснить уменьшением распространенности курения, а также снижением в табачном дыме сигарет содержания смолы и, соответственно, канцерогенных веществ.

В России на снижение смертности от злокачественных новообразований значительное влияние оказывает и снижение заболеваемости и смертности от рака желудка. Этот благоприятный тренд в заболеваемости раком желудка обусловлен значительным уменьшением распространенности инфекции *Helicobacter pylori* и улучшением структуры питания, ростом 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:** профилактика, эпидемиология, факторы риска, этиология, заболеваемость, смертность.

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 seems to be the most effective avenue of cancer control.

Keywords: cancer prevention, epidemiology, risk factors, etiology, incidence, mortality.

еждународная онкологическая общественность уделяет все больше внимания профилактике. В октябре прошлого 2015 г. в Милане состоялась третья сессия Мирового онкологического форума (World Cancer Forum), которая была посвящена профилактике и проходила под лозунгом «Prevent-Preventable». Участники Форума подчеркнули примат профилактики в противораковой борьбе и рекомендовали пересмотреть приоритеты в области онкологических научных исследований и онкологической практики. Приоритету профилактики были посвящены конференция Американской ассоциации онкологических исследований «Shaping the future of Cancer prevention» (февраль, 2016) и международная конференция в Мумбаи «Challenging Dogmas» (февраль, 2016). На этих конференциях рассматривалась необходимость переосмысления тактики и стратегии противораковой борьбы с учетом научных данных в области эпидемиологии и достижений первичной профилактики.

Несмотря на регулярные призывы сделать профилактику одним из приоритетных направлений, она все еще не получает достаточного внимания и необходимых средств как на национальном, так и на международном уровне. Тем не менее, регистрируемое в большинстве развитых стран снижение смертности от рака в значительной степени является результатом именно профилактики как целенаправленной, основанной на научных данных, так и «спонтанной», которая, в свою очередь, является следствием улучшения социально-экономического статуса населения, технологического прогресса и связанного с этими процессами изменения в образе жизни населения. Наиболее яркий пример сказанного – прогресс в методах хранения пищи, который привел к значительному улучшению качества питания и, в результате, к снижению заболеваемости и смертности от рака желудка.

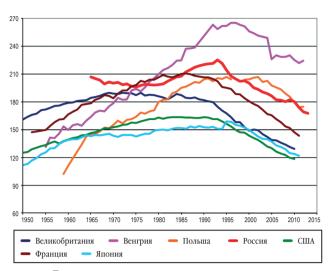
Смертность от злокачественных новообразований (3H) в большинстве развитых стран мира, как в про-

чем, и России, снижается (рис. 1). В России смертность от 3H снижается в основном за счет снижения смертности от рака легкого (рис. 2) и других форм рака, этиологически связанных с курением, и рака желудка (рис. 3).

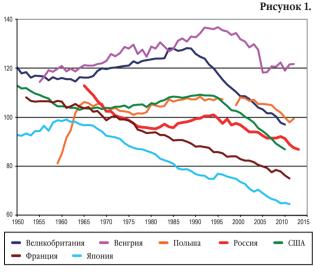
Изучение этиологии ЗН занимает важное место в онкологической науке. Знания об этиологических факторах (факторах риска) опухолей человека является необходимой предпосылкой для их профилактики. Адекватная и эффективная профилактика может быть осуществлена лишь на основании обоснованных научных данных.

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 и низкая физическая активность, питание, богатое обработанными мясными продуктами и мясом и бедное овощами и фруктами, потребление алкогольных напитков, некоторые типы вирусной и бактериальной инфекции, чрезмерное воздействие солнечных лучей, канцерогенные вещества на рабочем месте и в атмосферном воздухе, ионизирующая радиация. Кроме того, в этиологии ЗН важную роль играет наследственность.

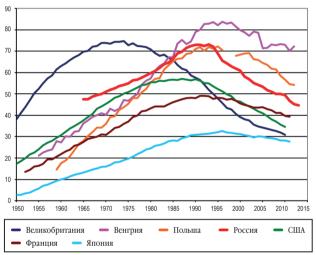
Курение. Первые эпидемиологические исследования, указывающие на роль курения в происхождении рака легкого, были опубликованы в начале пятидесятых годов. Последующие исследования подтвердили полученные ранее результаты, а также выявили этиологическую связь между курением и широким спектром ЗН. Относительный риск (ОР), связанный с курением, различен для опухолей различных локализаций и зависит от возраста начала курения, длительности курения и количества сигарет, выкуриваемых в день. Доказано, что курение трубки и сигар также является причиной развития ЗН. Причем, выраженность канцерогенного эффекта аналогична эффекту сигарет [1, 2].



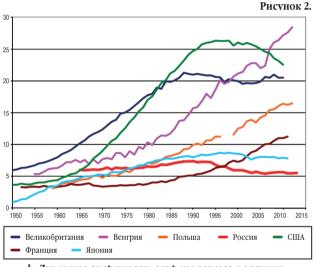
а. Динамика смертности от всех злокачественных новообразований у мужчин. Стандартизованные по мировому стандарту показатели на 100 тыс. населения



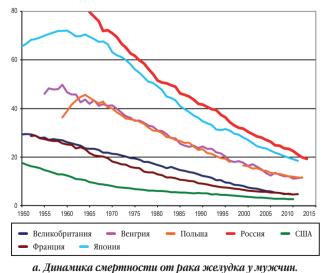
 Динамика смертности от всех злокачественных новообразований у женщин. Стандартизованные по мировому стандарту показатели на 100 тыс. населения



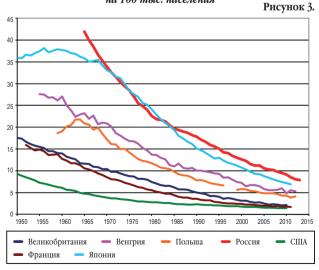
а. Динамика смертности от рака легкого у мужчин. Стандартизованные по мировому стандарту показатели на 100 тыс. населения



b. Динамика смертности от рака легкого у женщин. Стандартизованные по мировому стандарту показатели на 100 тыс. населения



и. данамика смертности от рака желуока у мужчин. Стандартизованные по мировому стандарту показатели на 100 тыс. населения



 Б. Динамика смертности от рака желудка у женщин.
Стандартизованные по мировому стандарту показатели на 100 тыс. населения

На основании обобщения результатов научных исследований эксперты Международного агентства по изучению рака (МАИР) пришли к заключению, что курение сигарет, сигар и трубки является канцерогенным для человека (группа 1). Курение 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 является непосредственной причиной более 90% случаев рака легкого и 30–35% всех 3H [3, 4, 5].

На основании результатов эпидемиологических исследований, которые выявили повышенный риск рака легкого у жен курящих мужей, у мужей курящих жен, у лиц, подверженных влиянию табачного дыма на рабочем месте, например, барменов, пассивное курение или непроизвольное курение, также признано канцерогенным для человека (группа 1) [2, 4, 5].

Снижение частоты курения среди населения большинства развитых стран привело к снижению заболеваемости раком легкого и смертности от него (рис. 2). Снизилась также заболеваемость и смертность и от других форм рака, причинно связанных с курением. Снижение заболеваемости и смертности от рака легкого у мужчин в некоторых странах началось значительно раньше, чем в России: например, в Великобритании – в 70-е гг. XX века, в США – 80-е гг. В России смертность от рака легкого как у мужчин, так у женщин, начала снижаться в первой половине 90-х гг. прошлого века.

Вклад улучшения эффективности лечения в снижение смертности от рака легкого ничтожно мал, если он вообще имеет место. Популяционная относительная пятилетняя выживаемость больных раком легкого, которая составляет, в лучшем случае, 10–15%, практически не менялась за последние дватри десятилетия [6, 7].

Распространенность курения в России остается все еще очень высокой и, скорее всего, не снижается. Однако, если и наметилось некоторое снижение этого показателя, то это произошло недавно, три-пять лет назад. В то же время, смертность от рака легкого в России снижается с начала 90-х гг. прошлого столетия. Это снижение можно объяснить изменением химического состава табачного дыма, а именно снижением в табачном дыме концентрации смолы, которая в середине 80-х гг. прошлого века была очень высокой (более 30 мг/сиг) [8]. В состав смолы входят более десятка веществ канцерогенных для человека (группа 1 по классификации МАИР), которые и являются причиной рака. Это, бенз(а)пирен, нитрозонорникотин (ННН), 4-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (ННК), 2-нафтиламин, 4-аминобифенил, бензол, формальдегид, винилхлорид, этиленоксид, мышьяк, бериллий, никель, хром (6-валентный), кадмий, формальдегид, полоний-210 [2].

В 1985 г. в Москве прошла Международная конференция с участием представителей Всемирной организации здравоохранения, Международного агентства по изучению рака и известных европейских и американских эпидемиологов и онкологов. Конференцией были приняты рекомендации из нескольких параграфов по снижению потребления табака, которые включали ограничения доступа несовершеннолетних к табачным продуктам, увеличение акцизов на сигареты, пропаганду здорового образа жизни и т.д. Дополнительный параграф рекомендовал добиться снижения в табачном дыме сигарет и папирос, производимых в Советском Союзе и импортируемых в страну, содержания смолы до 15 мг/сиг и никотина до 1,2 мг/сиг [9]. На основании этих рекомендаций в 1988 г. Министерством здравоохранения был принят регламент о предельно допустимых уровнях (ПДУ) смолы в сигаретах и папиросах, производимых в нашей стране и импортируемых в нее. В результате было достигнуто снижение очень высоких концентраций смолы (более 30 мг/сиг) до умеренных (15 мг/сиг), а далее и до относительно низких (12 мг/сиг)

Снижение смертности только от рака легкого сохранило жизнь, как минимум, двумстам тысячам россиян, а также многим десяткам тысячь граждан других бывших советских республик, в которых также снизилась смертность от этого практически неизлечимого заболевания.

Избыточная масса тела и ожирение является одной из важнейших причин ЗН и по значимости занимает второе место (после курения) в развитых странах. По оценкам экспертов МАИР в мире в год диагностируется 481 000 случаев рака, причиной которых является избыточный вес и ожирение, что составляет 3,6% всех новых случаев ЗН в год. Процент ЗН, причиной которых является избыточный вес, выше среди женщин (5,4%), чем среди мужчин (1,9%). В развитых странах таких ЗН больше (5%), чем в развивающихся странах (1,6%) [10].

Избыточная масса тела определяется величиной весо-ростового индекса (ВРИ). ВРИ выше 25 кг/м<sup>2</sup> характеризует избыточный вес, а выше 30 кг/м<sup>2</sup> – ожирение. Избыточная масса тела повышает риск развития 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 является наличие, так называемого, «центрального ожирения», которое оценивается на основании измерения соотношения окружность талии к окружности бедра (waist-to-hip-ratio). Риск рака молочной повышен у женщин с «центральным ожирением» независимо от их менопаузального статуса [11].

К списку ЗН, причиной развития которых является избыточный вес, недавно прибавился и рак простаты.

У мужчин с избыточным весом, у которых в возрасте 20 лет был нормальный или повышенный ВРИ, риск рака простаты повышен в два и три раза, соответственно [12].

Популяционная атрибутивная доля (ПАД) ЗН, этиологически связанных с избыточной массой тела, варьирует от 6% для рака прямой кишки до 33% для аденокарциномы пищевода среди мужчин, и от 4% для рака прямой кишки до 34% для рака тела матки и аденокарциномы пищевода среди женщин. Избыточный вес и ожирение является причиной 11% рака ободочной кишки, 9% рака молочной железы, 25% рака почки и 24% рака желчного пузыря у женщин [10].

Повышенная физическая активность как профессиональная, так и связанная со спортивными занятиям, снижает риск развития рака ободочной кишки, молочной железы, эндометрия и простаты. Чем выше физическая активность, тем ниже риск. Суммирование результатов эпидемиологических исследований показало, что повышенная физическая активность снижает на 60 % риск развития рака [13].

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

В большинстве эпидемиологических исследований рака толстой кишки была выявлена связь между потреблением обработанных мясных продуктов (колбасы ветчины и т. д.) и мяса с риском развития рака этого органа. Например, в когортном исследовании американских медсестер было выявлено статистически достоверное повышения риска рака ободочной кишки у женщин с высоким потреблением колбасных изделий, говядины, свинины, баранины и масла. В эпидемиологическом когортном исследовании с участием американских медработников было показано, что риск рака ободочной кишки зависит от соотношения потребления мяса к потреблению птицы и рыбы, т.е. чем выше потребление мяса по сравнению с потреблением птицы и рыбы, тем выше риск рака этого органа [15, 16]. Эти результаты подтверждены и в европейском эпидемиологическом исследовании [17, 18].

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

Защитное влияние потребления 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, бетакаротин, селен, обладающие антиоксидантными свойствами, витамин А, фолиевая кислота, а также фитоэстрогены (изофлавинолы), флавоноиды, такие как кверцитин, индолы и т. д. Выраженным защитным эффектом против рака желудка обладают лук и чеснок. Антиканцерогенный эффект чеснока можно объяснить его бактерицидными свойствами, в частности, против Helicobacter pylori, инфицированность которой является известным фактором риска рака желудка [1].

Гипотеза о защитной роли клетчатки была сформулирована английским врачом Беркиттом на основании наблюдений в Африке, где заболеваемость раком толстой кишки низка, а потребление продуктов питания с высоким содержанием клетчатки высоко. Однако не все эпидемиологические исследования подтвердили гипотезу о протекторном эффекте клетчатки. В большинстве эпидемиологических исследований было показано, что протекторным эффектом против рака толстой кишки обладает клетчатка овощей и фруктов [22].

Инфекционные агенты. Доля опухолей человека инфекционного происхождения значительно варьирует. Она высока в ряде развивающихся стран Юго-Восточной Азии и Африки (20–25%) и низка в развитых странах (5%). К биологическим агентам, инфицированность которыми приводит к развитию ЗН, в первую очередь, относятся вирусы гепатита В и С, вирусы папилломы человека, вирус Т-клеточного лейкоза человека, вирус Эпштейна-Барр, а также бактерия - Helicobacter pylori. Этиологическая связь между инфицированностью этими биологическими агентами и опухолями человека доказана как лабораторными, так и эпидемиологическими исследованиями, и все они классифицированы экспертами МАИР как канцерогенные для человека (группа 1) [23].

Вирус гепатита В (ВГ-В). Частота хронической инфицированности ВГ-В колеблется от высокой (8%) в странах Юго-Восточной Азии и Центральной Африки до низкой в Европе и Северной Америке (2%). В странах с высокой инфицированностью ВГ-В заболеваемость и смертность от гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) очень высока и в некоторых из них занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от ЗН. Результаты нескольких десятков эпидемиологических исследований показали, что хроническая инфицированность ВГ-В в сто и более раз повышает риск развития ГЦР [24].

В эндемических 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 парен-

терально и половым путем, что приводит к развитию гепатита, и только в 5–10% случаях инфицированность приобретает хронический характер [24].

Несмотря на то, что до настоящего времени нет результатов рандомизированных контролируемых исследований эффективности вакцинации против ВГ-В для профилактики ГЦР, есть 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. [23].

В странах Азии и Африки принята практика массовой вакцинации новорожденных против ВГ-В. В западных странах рекомендуется тестирование на HbsAg всех беременных женщин, а младенцам, рожденным от HbsAg положительных женщин, проводится вакцинация. Однако, учитывая рост распространенности инфекции ВГ-В, связанный с увеличение количества перемещающихся и мигрирующих из страны в страну, с континента на континент людей, необходимо рассмотреть возможность повсеместной вакцинации против ВГ-В [23].

Вирус гепатита С (ВГ-С). Частота носительства ВГ-С в различных регионах колеблется с менее чем 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 проводится 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. 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 [24]. Работа над вакциной против ВГ-С ведется в ряде лабораторий мира, однако, пока безуспешно. До получения вакцины профилактика инфекции ВГ-С должна быть основана на принятых гигиенических мерах.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) чаще всего передается половым путем. Возможны также перинатальный и оральный путь передачи инфекций. Процент носительства ВПЧ наиболее высок 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 процента 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 развивается предрак и рак шейки матки [25].

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 типов (группа 1) [23, 25]. ВПЧ высокого риска (16 и 18 типа) являются причиной большинства случаев рака шейки матки: в популяции 91% раков шейки матки вызваны ВПЧ. Кроме рака шейки матки ВПЧ является причиной рака ануса, влагалища и вульвы, полового члена, ротоглотки. Однако доля опухолей, непосредственной причиной которых является инфицированность ВПЧ, для этих форм рака ниже: 69% – рака вульвы, 75% – рака влагалища, 63% - рака полового члена, 89% - для рака ануса у мужчин и 93% рака ануса у женщин, 72% – рака ротоглотки у мужчин и 63% рака ротоглотки у женщин [26]. В США в год формами рака, ассоциированными с ВПЧ, заболевают 30 700 человек (19 200 женщин и 11 600 мужчин) [23].

Для профилактики инфицирования ВПЧ и, в конечном счете, рака шейки матки и других опухолей, этиологически связанных с ВПЧ, созданы, тестированы и рекомендованы для применения три вакцины:

1) бивалентная вакцина против ВПЧ 16 and ВПЧ 18, 2) квадривалентная вакцина против ВПЧ 6, 11, 16, 18 и девятивалентная (ВПЧ 6, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 и 58). Вакцинация предупреждает инфекцию этими типами вируса и развитие выраженной дисплазии у 90% вакцинированных женщин. Применение последней вакцины наиболее эффективно для профилактики рака шейки матки и других форм рака этиологически связанных HPV [26].

Недавно опубликованы последние рекомендации Американского противоракового общества (АПО) по вакцинации против ВПЧ. Рекомендовано: 1) вакцинировать девочек и мальчиков в возрасте 11–12 лет; 2) для вакцинации девочек применять бивалентную или квадривалентная вакцину, а при возможности и девятивалентную; 3) для вакцинации мальчиков применять четырехвалентную и, если возможно, девятивалентную вакцину; 4) вакцинировать женщин в возрасте в 13–26 лет, мужчин – 13–21 год, если они не были вакцинированы в подростковом возрасте (т.е. в 11–12 лет), или не получили 3 дозы вакцины; 5) вакцинировать в возрасте до 26 лет специальные группы населения, а именно, лиц с иммунодефицитом, включая ВИЧ-инфицированных и мужчингомосексуалов [26].

Тестирование на ВПЧ является принятым методом скрининга рака шейки матки, и по последним данным, обладает рядом преимуществ по сравнению с цитологическим скринингом [27].

Helicobacter Pylori. Инфицированность Helicobacter Pylori (H. pylori) выше среди бедных слоев населения, живущих в неадекватных коммунальных условиях, скучено. Частота H. pylori положительных

людей значительно ниже среди населения развитых стран, и она продолжает снижаться. У большинства носителей Н. pylori не вызывает никаких клинических проявлений, однако, инфицированность может приводить к развитию хронического гастрита и язвы желудка. Кроме того, у очень небольшой части Н. pylori-инфицированных развивается аденокарцинома или В-клеточная лимфома желудка. Ассоциация наиболее выражена для рака дистального отдела желудка, при котором риск, связанный с Н. Pylori, повышен в 6 раз. В Европе причиной более 60% рака желудка является инфекция Н. pylori [28].

Н. руlori 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 +) [28].

Наблюдаемое во всем мире, включая Россию, снижение заболеваемости и смертности от рака желудка является (рис. 3), скорее всего, следствием снижения распространенности инфекции Н. руlory, в результате улучшения коммунальных и гигиенических условий населения, а именно, снижения скученности проживания.

Работа над вакциной против H. pylori пока не принесла успеха. Лечение инфекции с использованием антибиотиков и других антибактериальных препаратов не всегда эффективно, ввиду резистентности к антибиотикам и частоты рецидивов инфекции. Для профилактики инфекции H. pylori необходимо создание нормальных коммунальных условий и соблюдение элементарных гигиенических норм, использование индивидуальной посуды, мытье рук перед приемом пищи.

Алкоголь представляет собой одну из основных причин заболеваемости и смертности от многих болезней и состояний [29]. Потребление алкоголя повышает риск развития ЗН полости рта, глотки, гортани, пищевода, печени, толстой кишки и молочной железы. Отмечается синергизм между канцерогенным эффектом курения и потребления алкоголя.

Рабочая группа МАИР подтвердила канцерогенность потребления алкоголя для человека (группа 1) [30, 31]. На основании анализа результатов эпидемиологических исследований и распространенности потребления алкоголя эксперты пришли к заключению, что алкоголь является непосредственной причиной развития 17% всех ЗН в Европе.

Механизм канцерогенного действия алкоголя до сих пор не до конца 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 длительности его воздействия на организм человека.

В ходе эпидемиологического исследования причин высокой смертности в России были опрошены члены семей 50 000 умерших, которое показало, что риск смерти от рака верхних дыхательных и пищеварительных органов (рак полости рта, глотки, гортани, пищевода) и рака печени повышен у мужчин и женщин, потребляющих в неделю больше одной бутылки (0,5 л) водки. Риск развития перечисленных выше форм рака был повышен в 3 и более раз у лиц, пьющих в неделю три бутылки водки [32]. Таким образом, ограничение потребления алкогольных напитков является важным направлением профилактики рака.

Загрязнение воздуха. Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха городов и близость места проживания 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 (БП). Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха являются предприятия металлургической, коксохимической, нефтеперерабатывающей и алюминиевой промышленности, а также ТЭЦ и автомобильный транспорт. Уровни ПАУ в атмосферном воздухе значительно превышают ПДК (1нг/1м3). Например, металлургический комбинат и коксохимический заводы выбрасывают в сутки более 2 кг БП, а нефтеперерабатывающие заводы – более 3 кг. Концентрации БП в выбросах этих производств чрезвычайно высоки как для рабочей зоны, так и для населенных мест. 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 [1].

В 2015 г. эксперты МАИР признали загрязнение атмосферного воздуха канцерогенным для человека и причиной более 10% рака легкого [33]. В 2010 г. от рака легкого умерло 1,6 млн человек, из которых в 220 000 случаях причиной развития опухоли было загрязнение воздуха [34].

Канцерогенные факторы на рабочем месте. Имеющиеся эпидемиологические исследования показали, что несколько десятков химических веществ, сложных смесей и факторов, которые чаще всего встречаются на рабочем месте, повышают риск развития ЗН и являются доказанными канцерогенами для человека (группа 1) [35]. Некоторые из них широко распространены как в индустриальных странах, так и в странах со сравнительно невысоким уровнем промышленного развития. В тех случаях, когда на основании имеющихся научных данных невозможно выделить

конкретное вещество, обладающее канцерогенным воздействием, принято классифицировать как канцерогенный производственный процесс, занятость в котором приводит к повышению риска развития ЗН. Так, в группу 1 включены около 20 производственных процессов, которые повышают риск развития злокачественных опухолей [35].

К канцерогенным для человека производствам и профессиям (группа 1 по классификации МАИР) относятся газификация и коксование угля, литейное производство, покрытие дорог асфальтом и крыш гудроном (смолой, дёгтем), добыча гематита, производство аурамина, производство изопропилового спирта, производство магенты, мебельное производство, производство обуви, резиновая промышленность, деревообрабатывающая промышленность, сварка, маляры и художники.

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, NN –бис (2-хлорэтил)-нафтиламин, винилхлорид, кадмий и его производные, минеральные масла, никель и его производные, сажа, сланцевая нефть, шестивалентный хром и его производные, формальдегид, выхлопы двигателей внутреннего сгорания, кремниевая пыль.

Риск рака легкого, рака мочевого пузыря и рака кожи повышен у рабочих, занятых в производственном процессе коксования и газификации угля, очистки каменноугольной смолы, укладки асфальта или гудрона, в алюминиевой промышленности и в литейных цехах. На этих производствах канцерогенное воздействие на человека оказывают ПАУ. Литейщики также подвержены воздействию паров хрома, никеля, формальдегида, а также кремниевой пыли, химических веществ, канцерогенных для человека (группа 1). У рабочих, занятых добычей и выплавкой мышьяка, повышен риск рака легкого, рак кожи и ангиосаркомы печени. Подземная добыча гематита повышает риск развития рака легкого. Производственный контакт с асбестом, бериллием, кадмием и его соединениями, шестивалентным 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.

Ультрафиолетовое излучение (УФ). В этиологии рака кожи и меланомы, наряду с солнечной радиацией, очень важную роль играют искусственные источники ультрафиолетового облучения, применяемые для получения загара, которые получили широкое распространение в современном мире. Экспертная группа МАИР признала УФ излучение канцерогенным для человека фактором [36].

ЗН кожи преобладают среди белого населения, и особенно среди голубоглазых и сероглазых блон-

динов и рыжеволосых, которые легче сгорают на солнце и у которых есть склонность к появлению веснушек. Чаще опухоли кожи располагаются на открытых частях тела. Плоскоклеточным раком кожи чаще болеют люди, работающие на открытом воздухе и подвергающиеся длительному воздействию солнечных лучей, в то время как меланома кожи встречается чаще среди людей, работающих в помещении, которые, однако, имеют привычку загорать и сгорать. Риск рака кожи повышен у людей с поражениями кожи, вызванными солнечными лучами, как, например, кератоз и эластоз, а также у лиц с такими генетическими синдромами как альбинизм, ксеродерма пигментозум.

Заболеваемость и смертность от меланомы кожи до последнего времени росла в большинстве стран, за исключением Новой Зеландии, Австралии и США, где смертность от меланомы начала снижаться в конце 80-х гг. прошлого столетия. Это благоприятная динамика – результат профилактики. Население этих стран последовало рекомендациям онкологов и начало принимать меры по защите от естественных солнечных и искусственных ультрафиолетовых лучей. Недавно произошел перелом и в других развитых странах.

Известно, что УФ лучи способствуют образованию в организме витамина D и кальция, микроэлементов, необходимых для нормального развития и функционирования организма, что особенно актуально для населения с неадекватным питанием, проживающим в географических зонах с длиной зимой и коротким летом. Вышесказанное и непонимание отрицательного (канцерогенного) воздействия УФ излучения на человека привело в первой половине прошлого столетия к широкому применению, так называемых, «УФ ламп» для профилактики и лечения многих детских болезней.

Изучение динамики смертности от меланомы в зависимости от года рождения (когорты рождения – birth cohort) показало, что у жителей ряда европейских стран, детство и отрочество которых проходило в первой половине прошлого столетия и совпало с наиболее активным применением «УФ ламп» для профилактики и лечения детских болезней, резко выросла смертность от меланомы. Причем, рост смертности был наиболее выражен для злокачественной формы меланомы, 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 авторов цитируемой нами статьи, привело к снижению заболеваемости наиболее злокачественными формами меланомы и, соответственно, к снижению смертности от меланомы вообще. Авторы статьи, Boniol et al, [37] считают, что роль современных методов лечения в снижении смертности от меланомы минимальна. Они прогно-

зируют, что этот благоприятный тренд будет продолжаться и, более того, что большая часть новых случаев меланомы в ближайшем будущем будет иметь доброкачественный характер.

Ионизирующее излучение. Канцерогенность ионизирующей радиации неоднократно была 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 АЭС и других ядерных установках, и, наконец, при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки. Эти исследования показали, что ионизирующая радиация вызывает практически все формы злокачественных опухолей [38].

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

Первые данные о канцерогенности ионизирующей радиации при их применении по медицинским показаниям получены в результате наблюдения за когортой женщин, больных туберкулезом. Это исследование показало, что частое флюорографическое обследование, применявшееся для контроля над пневмотораксом, одним из методов лечения туберкулеза, приводило через 10–15 лет после начала лечения к повышению риска рака молочной железы [1].

Данные о канцерогенном риске, связанном с маммографией, говорят в пользу последней. Расчеты показали, что маммографический скрининг 100 000 женщин в возрасте 50–69 лет в результате облучения (поглощенная железой 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 (КТ) (эффективная доза составляет от 0,2 до 1 мЗв), может привести к развитию 1,1 дополнительных случаев смерти от рака легкого на 10 000 обследуемых. В то же время скрининг сохраняет жизнь 5 мужчин и 100 женщин на 10000 человек, прошедших скрининг [40].

Мы изучили риск развития рака легкого в связи с ежегодной флюорографией грудной клетки, которая, как известно, была обязательной в Советском Союзе, особенно, у работающего населения. Большинство обследованных нами больных раком легкого со стажем работы 30–40 лет ежегодно проходили флюорографию. У лиц, которые прошли флюорографию более двадцати раз, риск рака легкого был повышен

на 50%; сорок и более флюорографий в течение жизни повышали риск 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 многих ЗН и, прежде всего, рака тела матки, яичников, молочной железы, простаты и яичка. 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 гормонзаместительной терапии.

Исследованию канцерогенного потенциала гормональных противозачаточных средств посвящено огромное количество работ. При оценке этих работ необходимо помнить, что предметом их изучения были разные типы гормональных противозачаточных средств, состав которых менялся в течение всей истории их применения. Так называемые, последовательные противозачаточные препараты, поставляющие в организм дозы эстрогенов и прогестинов, были изъяты из продажи в конце 1970-х гг., т. к. было показано, что они повышают риск рака эндометрия. Разработанные в последующие годы комбинированные оральные контрацептивы (ОК), которые содержат относительно низкие дозы эстрогенов и прогестинов, не только не повышают риск развития рака, но обладают протективным эффектов. У женщин, которые применяли комбинированные ОК, снижен риск рака тела матки, яичника и толстой кишки. Последние эпидемиологические исследования также не выявили повышение риска рака молочной железы у женщин, применявших современные комбинированные ОК, хотя в предыдущих работах отмечалось небольшие повышение риска, который, однако, быстро снижался после прекращения их приема [43]. Эпидемиологическое исследование, которое включало 339 000 человека-лет наблюдений за женщинами, которые никогда не применяли ОК, и 744 000 человека-лет наблюдения за женщинами, применявшими ОК, показало, что применение ОК не влияет на риск рака молочной железы и статистически достоверно снижает риск рака толстой кишки, тела матки и яичников, а также всех злокачественных опухолей в целом. Однако применение ОК, по всей видимости, повышает риск развития рака шейки матки у HPV положительных женщин, а также аденокарциномы цервикального канала [43].

Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) повышает риск рака молочной железы и яичника. Однако через 5 лет после завершения приема этих препаратов риск снижается. Эпидемиологическое исследование, в котором наблюдались 46 355 женщин в течении

10,2 лет, показало, что у женщин, которые использовали комбинированные препараты (эстроген + прогестерон), риск рака молочной железы был повышен на 40% по сравнению с женщинами, которые ГЗТ не применяли [44].

После публикации этих результатов применение 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 этого органа росла. Снижение произошло в основном за счет ЕR-позитивного рака, что является подтверждением причиной связи между ГЗТ и риском рака молочной железы [45, 46]. Это наблюдение, на мой взгляд, является более чем наглядным примером эффективности научно обоснованной профилактики.

Химиопрофилактика. Интервенционные исследования по изучению эффективности некоторых витаминов и минералов для профилактики ЗН не привели к ожидаемым результатам, которые прогнозировались на основании обсервационных эпидемиологических исследований [1]. В то же время, обнадеживающие результаты получены в отношении гормонопрофилактики рака. В двух рандомизированных исследованиях выявлено достоверное снижение на 24% и 49% заболеваемости раком молочной железы среди женщин, получавших тамоксифен, по сравнению с женщинами, которые получали плацебо. Однако в этих исследованиях тамоксифен повышал риск рака эндометрия и тромбоэмболий [47, 48]. Ингибиторы ароматазы оказались более эффективными для профилактики рака молочной железы, чем тамоксифен, и, что важно, их применение не приводит к опасным и, соответственно, нежелательным, осложнениям. Двойное слепое рандомизированное исследование среди женщин в менопаузе с повышенным риском РМЖ показало, что прием анастразола в два раза (на 53%) снижает заболеваемость этой формой рака. Этот препарат более эффективен, чем тамоксифен, и не вызывает побочных эффектов, характерных для тамоксифена, что позволит применять его у практически здоровых женщин с высоким риском развития рака молочной железы [49].

Обсервационные эпидемиологические исследования выявили обратную связь между ежедневным приемом аспирина и риском развития рака. Ежедневный прием аспирина снижает риск рака толстой кишки, желудка, поджелудочной железы [50, 51]. Результаты рандомизированных клинических исследований по изучению эффекта аспирина для профилактики ишемической болезни сердца подтвердили профилактический эффект против развития 3Н, который более выражен для рака толстой кишки и желудка [52]. Как следует из приведенных данных, возникает новый прецедент для трансляции результатов эпидемиологических исследований в практику, т.е. разработки научно обоснованной программы химиопрофилактики или, правильнее, лекарственной профилактики рака [53].

#### Заключение

Первичная профилактика является наиболее эффективным направлением противораковой борьбы. Снижение смертности от злокачественных новообразований может быть достигнуто лишь в результате выполнения комплексной научно обоснованной целевой программы, включающей в себя первичную профилактику, скрининг и лечение.

### Список литературы

- 1. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. Москва: ИМА-ПРЕСС. 2009. 224 с.
- 2. Заридзе Д.Г. Табак основная причина рака. Москва: ИМА-ПРЕСС. 2012. 208 с.
- 3. IARC. Tobacco smoking // IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1986. Vol. 38. P. 35–394.
- 4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Tobacco smoke // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004. Vol. 83. P. 1–1438.
- 5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Tobacco smoking // IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 2012. Vol. 100(Pt E). P. 1–538.
- 6. The NORDCAN project. [Электронный ресурс] URL: http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/English/frame.asp (дата обращения 20.10.2016).
  - 7. Cancer Research UK. [Электронный ресурс] URL: www.cancerresearchuk.org (дата обращения 15.10.2016).
- 8. Zaridze D.G., Dvoirin V.V., Kobljakov V.A., Pisklov V.P. Smoking patterns in the USSR // IARC Sci Publ. 1986. Vol. 74. P. 75–86.
  - 9. IARC. Tobacco. A major International Health Hazard // IARC Sci Publ. 1986. Vol. 74. P. 1–319.

10. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., Reneban A.G., Stevens G.A., Ezzati M., Ferlay J., Miranda J.J., Romieu I., Dikshit R., Forman D., Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study // Lancet Oncol. -2015. - Vol. 16, N<sup> $\odot$ </sup> 1. - P. 36–46.

- 11. Nagrani R., Mhatre S., Rajaraman P., Soerjomataram I., Boffetta P., Gupta S., Parmar V., Badwe R., Dikshit R. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity // Eur J Cancer. 2016. Vol. 66. P. 153–61.
- 12. *Kelly S.P., Graubard B.I., Andreotti G., Younes N., Cleary S.D., Cook M.B.* Prediagnostic Body Mass Index Trajectories in Relation to Prostate Cancer Incidence and Mortality in the PLCO Cancer Screening Trial // J Natl Cancer Inst. 2016. Vol. 109, № 3.
- 13. Friedenreich C., Norat T., Steindorf K., Boutron-Ruault M.C., Pischon T., Mazuir M., Clavel-Chapelon F., Linseisen J., Boeing H., Bergman M., Johnsen N.F., Tjønneland A., Overvad K., Mendez M., Quirós J.R., Martinez C., Dorronsoro M., Navarro C., Gurrea A.B., Bingham S., Khaw K.T., Allen N., Key T., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Orfanou N., Krogh V., Palli D., Tumino R., Panico S., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Monninkhof E.,

Berglund G., Manjer J., Ferrari P., Slimani N., Kaaks R., Riboli E. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15, № 12. – P. 2398–407.

- 14. Zaridze D.G. Environmental etiology of large-bowel cancer // J Natl Cancer Inst. − 1983. − Vol. 70, № 3. − P. 389–400.
- 15. English D.R., MacInnis R.J., Hodge A.M., Hopper J.L., Haydon A.M., Giles G.G. Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. -2004. Vol. 13, N 9. P. 1509–14.
- 16. Chao A., Thun M.J., Connell C.J., McCullough M.L., Jacobs E.J., Flanders W.D., Rodriguez C., Sinha R., Calle E.E. Meat consumption and risk of colorectal cancer // JAMA. 2005. Vol. 293, № 2. P. 172–82.
- 17. Norat T., Bingbam S., Ferrari P., Slimani N., Jenab M., Mazuir M., Overvad K., Olsen A., Tjønneland A., Clavel F., Boutron-Ruault M.C., Kesse E., Boeing H., Bergmann M.M., Nieters A., Linseisen J., Trichopoulou A., Trichopoulou D., Tountas Y., Berrino F., Palli D., Panico S., Tumino R., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Engeset D., Lund E., Skeie G., Ardanaz E., González C., Navarro C., Quirós J.R., Sanchez M.J., Berglund G., Mattisson I., Hallmans G., Palmqvist R., Day N.E., Khaw K.T., Key T.J., San Joaquin M., Hémon B., Saracci R., Kaaks R., Riboli E. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition // J Natl Cancer Inst. 2005. Vol. 97, № 12. P. 906–16.
- 18. *Domingo J.L., Nadal M.* Carcinogenicity of consumption of red and processed meat: What about environmental contaminants? // Environ Res. 2016. Vol. 145. P. 109–15.
- 19. IARC. Consumption of red meat and processed meat // IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 2015. Vol. 114. P. 6–13.
- 20. Koushik A., Hunter D.J., Spiegelman D., Beeson W.L., van den Brandt P.A., Buring J.E., Calle E.E., Cho E., Fraser G.E., Freudenheim J.L., Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Goldbohm R.A., Harnack L., Jacobs D.R. Jr., Kato I., Krogh V., Larsson S.C., Leitzmann M.F., Marshall J.R., McCullough M.L., Miller A.B., Pietinen P., Rohan T.E., Schatzkin A., Sieri S., Virtanen M.J., Wolk A., Zeleniuch-Jacquotte A., Zhang S.M., Smith-Warner S.A. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies // J Natl Cancer Inst. − 2007. − Vol. 99, № 19. − P. 1471-83.
- 21. Van Duijnboven F.J., Bueno-De-Mesquita H.B., Ferrari P., Jenab M., Boshuizen H.C., Ros M.M., Casagrande C., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Thorlacius-Ussing O., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C., Morois S., Kaaks R., Linseisen J., Boeing H., Nöthlings U., Trichopoulou A., Trichopoulou D., Misirli G., Palli D., Sieri S., Panico S., Tumino R., Vineis P., Peeters P.H., van Gils C.H., Ocké M.C., Lund E., Engeset D., Skeie G., Suárez L.R., González C.A., Sánchez M.J., Dorronsoro M., Navarro C., Barricarte A., Berglund G., Manjer J., Hallmans G., Palmqvist R., Bingham S.A., Khaw K.T., Key T.J., Allen N.E., Boffetta P., Slimani N., Rinaldi S., Gallo V., Norat T., Riboli E. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // Am J Clin Nutr. 2009. Vol. 89, N = 5. P. 1441–52.
- 22. Bingham S.A., Day N.E., Luben R., Ferrari P., Slimani N., Norat T., Clavel-Chapelon F., Kesse E., Nieters A., Boeing H., Tjønneland A., Overvad K., Martinez C., Dorronsoro M., Gonzalez C.A., Key T.J., Trichopoulou A., Naska A., Vineis P., Tumino R., Krogh V., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Berglund G., Hallmans G., Lund E., Skeie G., Kaaks R., Riboli E.; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study // Lancet. 2003. Vol. 361, № 9368. P. 1496–501.
- 23. IARC. Biological agents. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus. Human papillomaviruses. Helicobacter pylori // IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 2012. Vol. 100B. P. 1–499.
- 24. IARC. Hepatitis viruses // IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 1994. Vol. 59. P. 1–255.
- 25. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007. Vol. 90. P. 1–636.
- 26. Saslow D., Andrews K.S., Manassaram-Baptiste D., Loomer L., Lam K.E., Fisher-Borne M., Smith R.A., Fontham E.T.; American Cancer Society Guideline. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement // CA Cancer J Clin. − 2016. − Vol. 66, № 5. − P. 375−85.
- 27. Ogilvie G.S., Krajden M., van Niekerk D., Smith L.W., Cook D., Ceballos K., Lee M., Gentile L., Gondara L., Elwood-Martin R., Peacock S., Stuart G., Franco E.L., Coldman A.J. 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. – 2016. Sep. 29.

- 28. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts // Gut. -2001. Vol. 49, Nº 3. P. 347–53.
- 29. WHO Global Status Report on Alcohol 2004. Global Status Report on Alcohol 2004 // World Health Organisation Department of Mental Health and Substance Abuse Geneva. 2004. P. 1–68.
- 30. IARC. Alcohol drinking // IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 1988. Vol. 44. P. 7–379.
- 31. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. − 2010. − Vol. 96, № 3. − P. 1383.
- 32. Zaridze D., Brennan P., Boreham J., Boroda A., Karpov R., Lazarev A., Konobeevskaya I., Igitov V., Terechova T., Boffetta P., Peto R. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48, 557 adult deaths // Lancet. − 2009. − Vol. 373, № 9682. − P. 2201−14.
- 33. ÏARC. Outdoor air pollution // IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 2016. Vol. 109. P. 35–448.
- 34. Brauer M., Amann M., Burnett R.T., Coben A., Dentener F., Ezzati M., Henderson S.B., Krzyzanowski M., Martin R.V., Van Dingenen R., van Donkelaar A., Thurston G.D. Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution // Environ Sci Technol. 2012. Vol. 46,  $\mathbb{N}^2$  2. P. 652–60.
- 35. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chemical agents and related occupations // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012. Vol. 100 (Pt F). P. 9–562.
- 36. IARC. Solar and Ultraviolet Radiation // IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 1992. Vol. 55. P. 1–316.
- 37. *Boniol M., Autier P., Gandini S.* Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany // BMJ Open. 2015. Vol. 5, № 9. P. e008158.
- 38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Radiation // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012. Vol. 100 (Pt D). P. 7–303.
- 39. Breast Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention? International Agency for Research on Cancer // World Health Organization. IARC Press. 2012.
- 40. Marshall H.M., Bowman R.V., Yang I.A., Fong K.M., Berg C.D. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status // J Thorac Dis. 2013. Vol. 5, Suppl 5. P. S524–39.
- 41. Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fabiánová E., Mates D., Bencko V., Navratilova M., Janout V., Cardis E., Fevotte J., Fletcher T., Brennan P. Occupational X-ray examinations and lung cancer risk // Int J Cancer. − 2005. − Vol. 115, № 2. − P. 263−7.
- 42. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф. Эпидемиология и профилактика рака легкого // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2010. Т. 21, № 3. С. 3–13.
- 43. *Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliott A.M., Angus V., Iversen L., Lee A.J.* Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study // BMJ. − 2007. − Vol. 335, № 7621. − P. 651.
- 44. *Beral V., Banks E., Reeves G.* Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy // Lancet. -2002. Vol. 360, No 9337. P. 263-7.
- 45. Ravdin P.M., Cronin K.A., Howlader N. et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States // N Engl J Med. 2007. Vol. 356, № 16. P. 942–4.
- 46. *Glass A.G., Lacey J.V. Jr., Carreon J.D., Hoover R.N.* Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status // J Natl Cancer Inst. 2007. Vol. 99, № 15. P. 1152–61.
- 47. *Cuzick J., Forbes J., Edwards R., Baum M., Cawthorn S., Coates A., Hamed A., Howell A., Powles T.;* IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial // Lancet. − 2002. − Vol. 360, № 9336. − P. 817−24.
- 48. Cuzick J., Sestak I., Cawthorn S., Hamed H., Holli K., Howell A., Forbes J.F.; IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16,  $N_0$  1. P. 67–75.
- 49. *Dunn B.K.*, *Ryan A.* Phase 3 trials of aromatase inhibitors for breast cancer prevention: following in the path of the selective estrogen receptor modulators // Ann NY Acad Sci. 2009. Vol. 1155. P. 141–61.
- 50. *Kune G.A., Kune S., Watson L.F.* Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study // Cancer Res. − 1988. − Vol. 48, № 15. − P. 4399−404.
- 51. *Zaridze D., Borisova E., Maximovitch D., Chkhikvadze V.* Aspirin protects against gastric cancer: results of a case-control study from Moscow, Russia // Int J Cancer. − 1999. − Vol. 82, № 4. − P. 473–6.
- 52. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials // Lancet. 2011. Vol. 377,  $N_{\odot}$  9759. P. 31–41.
- 53. Thorat M.A., Cuzick J. Prophylactic use of aspirin: systematic review of harms and approaches to mitigation in the general population // Eur J Epidemiol. -2015. Vol. 30,  $\mathbb{N}^{0}$  1. P. 5–18.

#### References

- 1. Zaridze D.G. Cancer prevention. Guidelines for doctors. Moscow. IMA-PRESS. 2009: 224.
- 2. Zaridze D.G. Tobacco the main cause of cancer. Moscow. IMA-PRESS. 2012: 208.
- 3. IARC. Tobacco smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1986; 38: 35-394.
- 4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Tobacco smoke. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004; 83: 1-1438.
- 5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 2012; 100 (Pt E): 1-538.
- 6. The NORDCAN project. Available at: http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/English/frame.asp (Accessed 20.10.2016).
  - 7. Cancer Research UK. Available at: www.cancerresearchuk.org (Accessed 15.10.2016).
- 8. Zaridze D.G., Dvoirin V.V., Kobljakov V.A., Pisklov V.P. Smoking patterns in the USSR. IARC Sci Publ. 1986; (74): 75-86.
  - 9. IARC. Tobacco. A major International Health Hazard. IARC Sci Publ. 1986; 74: 1-319.
- 10. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., Reneban A.G., Stevens G.A., Ezzati M., Ferlay J., Miranda J.J., Romieu I., Diksbit R., Forman D., Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. Lancet Oncol. 2015 Jan; 16(1): 36-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4. PMID: 25467404.
- 11. Nagrani R., Mhatre S., Rajaraman P., Soerjomataram I., Boffetta P., Gupta S., Parmar V., Badwe R., Dikshit R. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. Eur J Cancer. 2016 Oct; 66: 153-61. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.022. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27573429.
- 12. Kelly S.P., Graubard B.I., Andreotti G., Younes N., Cleary S.D., Cook M.B. Prediagnostic Body Mass Index Trajectories in Relation to Prostate Cancer Incidence and Mortality in the PLCO Cancer Screening Trial. J Natl Cancer Inst. 2016 Oct 20; 109(3). pii: djw225. doi: 10.1093/jnci/djw225. PMID: 27754927.
- 13. Friedenreich C., Norat T., Steindorf K., Boutron-Ruault M.C., Pischon T., Mazuir M., Clavel-Chapelon F., Linseisen J., Boeing H., Bergman M., Johnsen N.F., Tjønneland A., Overvad K., Mendez M., Quirós J.R., Martinez C., Dorronsoro M., Navarro C., Gurrea A.B., Bingham S., Khaw K.T., Allen N., Key T., Trichopoulou A., Trichopoulou D., Orfanou N., Krogh V., Palli D., Tumino R., Panico S., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Monninkhof E., Berglund G., Manjer J., Ferrari P., Slimani N., Kaaks R., Riboli E. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Dec; 15(12): 2398-407. PMID: 17164362.
- 14. Zaridze D.G. Environmental etiology of large-bowel cancer. J Natl Cancer Inst. 1983 Mar; 70(3): 389-400. PMID: 6300495.
- 15. English D.R., MacInnis R.J., Hodge A.M., Hopper J.L., Haydon A.M., Giles G.G. Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Sep; 13(9): 1509-14. PMID: 15342453.
- 16. Chao A., Thun M.J., Connell C.J., McCullough M.L., Jacobs E.J., Flanders W.D., Rodriguez C., Sinha R., Calle E.E. Meat consumption and risk of colorectal cancer. JAMA. 2005 Jan 12; 293(2): 172-82. PMID: 15644544.
- 17. Norat T., Bingbam S., Ferrari P., Slimani N., Jenab M., Mazuir M., Overvad K., Olsen A., Tjønneland A., Clavel F., Boutron-Ruault M.C., Kesse E., Boeing H., Bergmann M.M., Nieters A., Linseisen J., Trichopoulou A., Trichopoulous D., Tountas Y., Berrino F., Palli D., Panico S., Tumino R., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Engeset D., Lund E., Skeie G., Ardanaz E., González C., Navarro C., Quirós J.R., Sanchez M.J., Berglund G., Mattisson I., Hallmans G., Palmqvist R., Day N.E., Khaw K.T., Key T.J., San Joaquin M., Hémon B., Saracci R., Kaaks R., Riboli E. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. J Natl Cancer Inst. 2005 Jun 15; 97(12): 906-16. doi: 10.1093/jnci/dji164. PMID: 15956652.
- 18. *Domingo J.L., Nadal M.* Carcinogenicity of consumption of red and processed meat: What about environmental contaminants? Environ Res. 2016 Feb; 145: 109-15. doi: 10.1016/j.envres.2015.11.031. PMID: 26656511.
- 19.IARC. Consumption of red meat and processed meat. IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 2015;114:6-13.
- 20. Koushik A., Hunter D.J., Spiegelman D., Beeson W.L., van den Brandt P.A., Buring J.E., Calle E.E., Cho E., Fraser G.E., Freudenheim J.L., Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Goldbohm R.A., Harnack L., Jacobs D.R. Jr., Kato I., Krogh V., Larsson S.C., Leitzmann M.F., Marshall J.R., McCullough M.L., Miller A.B., Pietinen P., Rohan T.E., Schatzkin A., Sieri S., Virtanen M.J., Wolk A., Zeleniuch-Jacquotte A., Zhang S.M., Smith-Warner S.A. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2007 Oct 3; 99(19): 1471-83. doi: 10.1093/jnci/djm155. PMID: 17895473.
- 21. Van Duijnhoven F.J., Bueno-De-Mesquita H.B., Ferrari P., Jenab M., Boshuizen H.C., Ros M.M., Casagrande C., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Thorlacius-Ussing O., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C., Morois S., Kaaks R., Linseisen J., Boeing H., Nöthlings U., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Misirli G., Palli D., Sieri S., Panico S., Tumino R., Vineis P., Peeters P.H., van Gils C.H., Ocké M.C., Lund E., Engeset D., Skeie G., Suárez L.R., González C.A., Sánchez M.J., Dorronsoro M., Navarro C., Barricarte A., Berglund G., Manjer J., Hallmans G., Palmqvist R., Bingham S.A., Khaw K.T., Key T.J., Allen N.E., Boffetta P., Slimani N., Rinaldi S., Gallo V., Norat T., Riboli E. Fruit, vegetables, and colorectal cancer

risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr. 2009 May; 89(5): 1441-52. doi: 10.3945/ajcn.2008.27120. PMID: 19339391.

- 22. Bingham S.A., Day N.E., Luben R., Ferrari P., Slimani N., Norat T., Clavel-Chapelon F., Kesse E., Nieters A., Boeing H., Tjønneland A., Overvad K., Martinez C., Dorronsoro M., Gonzalez C.A., Key T.J., Trichopoulou A., Naska A., Vineis P., Tumino R., Krogh V., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Berglund G., Hallmans G., Lund E., Skeie G., Kaaks R., Riboli E.; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet. 2003 May 3; 361(9368): 1496-501.
- 23. IARC. Biological agents. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus. Human papillomaviruses. Helicobacter pylori. IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 2012; 100B: 1-499.
- 24. IARC. Hepatitis viruses. IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 1994; 59: 1-255.
- 25. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007; 90: 1-636.
- 26. Saslow D., Andrews K.S., Manassaram-Baptiste D., Loomer L., Lam K.E., Fisher-Borne M., Smith R.A., Fontham E.T.; American Cancer Society Guideline. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. CA Cancer J Clin. 2016 Sep; 66(5): 375-85. doi: 10.3322/caac.21355. PMID: 27434803.
- 27. Ogilvie G.S., Krajden M., van Niekerk D., Smith L.W., Cook D., Ceballos K., Lee M., Gentile L., Gondara L., Elwood-Martin R., Peacock S., Stuart G., Franco E.L., Coldman A.J. 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. 2016 Sep 29. doi: 10.1002/ijc.30454. PMID: 27685757.
- 28. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut. 2001 Sep; 49(3): 347-53.
- 29. WHO Global Status Report on Alcohol 2004. Global Status Report on Alcohol 2004. World Health Organisation Department of Mental Health and Substance Abuse Geneva. 2004: 1-68.
  - 30. IARC. Alcohol drinking, IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans, 1988; 44: 7-379.
- 31. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010; 96: 3-1383.
- 32. Zaridze D., Brennan P., Boreham J., Boroda A., Karpov R., Lazarev A., Konobeevskaya I., Igitov V., Terechova T., Boffetta P., Peto R. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48, 557 adult deaths. Lancet. 2009 Jun 27: 373(9682): 2201-14. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5. PMID: 19560602.
- 33. IARC. Outdoor air pollution. IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 2016; 109: 35-448.
- 34. Brauer M., Amann M., Burnett R.T., Cohen A., Dentener F., Ezzati M., Henderson S.B., Krzyzanowski M., Martin R.V., Van Dingenen R., van Donkelaar A., Thurston G.D. Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution. Environ Sci Technol. 2012 Jan 17; 46(2): 652-60. doi: 10.1021/es2025752. PMID: 22148428.
- 35. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chemical agents and related occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100(Pt F): 9-562.
- 36. IARC. Solar and Ultraviolet Radiation. IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risks to humans. 1992; 55: 1-316.
- 37. *Boniol M., Autier P., Gandini S.* Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. BMJ Open. 2015 Sep 15; 5(9): e008158. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008158. PMID: 26373399.
- 38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 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 Organization. IARC Press. 2012.
- 40. Marshall H.M., Bowman R.V., Yang I.A., Fong K.M., Berg C.D. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. J Thorac Dis. 2013 Oct; 5 Suppl 5: S524-39. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.06. PMID: 24163745.
- 41. Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fabiánová E., Mates D., Bencko V., Navratilova M., Janout V., Cardis E., Fevotte J., Fletcher T., Brennan P. Occupational X-ray examinations and lung cancer risk. Int J Cancer. 2005 Jun 10; 115(2): 263-7. doi: 10.1002/ijc.20854. PMID: 15688400.
- 42. Zaridze D.G., Mukeria A.F. Lung cancer epidemiology and prevention. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2010; 21(3): 3-13.
- 43. *Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliott A.M., Angus V., Iversen L., Lee A.J.* Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. BMJ. 2007 Sep 29; 335(7621): 651. doi: 10.1136/bmj.39289.649410.55. PMID: 17855280.
- 44. *Beral V., Banks E., Reeves G.* Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet. 2002; 360(9337): 263-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11032-4. PMID: 12354487.
- 45. Ravdin PM., Cronin KA., Howlader N. et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med. 2007; 356(16): 942- 4. doi: 10.1056/NEJMsr070105. PMID: 17442911.

46. *Glass A.G., Lacey J.V. Jr., Carreon J.D., Hoover R.N.* Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. J Natl Cancer Inst. 2007 Aug 1; 99(15): 1152-61. doi: 10.1093/jnci/djm059. PMID: 17652280.

- 47. *Cuzick J., Forbes J., Edwards R., Baum M., Cawthorn S., Coates A., Hamed A., Howell A., Powles T.;* IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. Lancet. 2002 Sep 14; 360(9336): 817-24. PMID: 12243915.
- 48. *Cuzick J., Sestak I., Cawthorn S., Hamed H., Holli K., Howell A., Forbes J.F.;* IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol. 2015 Jan; 16(1): 67-75. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71171-4. PMID: 25497694.
- 49. *Dunn B.K., Ryan A.* Phase 3 trials of aromatase inhibitors for breast cancer prevention: following in the path of the selective estrogen receptor modulators. Ann N Y Acad Sci. 2009 Feb; 1155: 141-61. doi: 10.1111/j.1749-6632 .2009.03688.x. PMID: 19250201.
- 50. Kune G.A., Kune S., Watson L.F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Cancer Res. 1988 Aug 1; 48(15): 4399-404.
- 51. Zaridze D., Borisova E., Maximovitch D., Chkhikvadze V. Aspirin protects against gastric cancer: results of a case-control study from Moscow, Russia. Int J Cancer. 1999 Aug 12; 82(4): 473-6. PMID: 10404057.
- 52. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2011 Jan 1; 377 (9759): 31-41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1. PMID: 21144578.
- 53. *Thorat M.A., Cuzick J.* Prophylactic use of aspirin: systematic review of harms and approaches to mitigation in the general population. Eur J Epidemiol. 2015 Jan; 30(1): 5-18. doi: 10.1007/s10654-014-9971-7. PMID: 25421783.