

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Ануш Феликсовна Мукерия<sup>1</sup>, Давид Георгиевич Заридзе<sup>2</sup>

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЛЕГКОГО

<sup>1</sup> К. м. н., старший научный сотрудник, отделение эпидемиологии опухолей, НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>2</sup> Профессор, г. м. н., заведующий, отделение эпидемиологии опухолей, НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение эпидемиологии опухолей, НИИ канцерогенеза, Мукерия Ануш Феликсовна, e-mail: moukeria@crc.umos.ru

Смертность от рака легкого снижается во всех развитых странах. Однако в России этот показатель все еще высок. Во многих регионах России смертность от рака легкого у мужчин выше, чем в большинстве стран мира. Женская смертность от рака легкого в России все еще очень низка, так как российские женщины начали курить значительно позже, чем мужчины. В России курение является причиной смерти в 90% всех случаев рака легкого у мужчин. Число случаев рака легкого у женщин, причиной которого является курение, невелико. В странах же, где женщины начали курить раньше, курение является причиной 65—75% случаев рака легкого. К другим факторам риска относятся воздействие радона в жилых помещениях, профессиональные факторы, канцерогенные вещества, образующиеся в результате горения твердых видов топлива, особенности питания. Риск рака легкого, связанный с воздействием этих факторов, выше у курящих, чем у некурящих. Результаты молекулярно-эпидемиологических исследований указывают на возможную причинную связь между полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл и другие ключевые процессы канцерогенеза, и риском рака легкого.

**Ключевые слова:** рак легкого, курение, профессиональные канцерогены, радон, питание, генетический полиморфизм.

В мире раком легкого (РЛ) в год заболевают 1,3 млн человек, а умирают от РЛ 1,2 млн. Самая высокая заболеваемость РЛ отмечается среди мужчин (более 60 на 100 000 населения; здесь и далее все показатели заболеваемости и смертности рассчитаны на 100 000 населения и стандартизованы по мировому стандартному населению) — в США у афроамериканцев и гавайцев. Заболеваемость высока в странах Восточной (Белоруссия, Чехия) и Южной Европы (Варезе, Италия), а также в Китае и Японии, в странах, где заболеваемость РЛ в прошлом была низкой. Самые высокие показатели заболеваемости среди женщин (более 35) отмечены в США, у местного населения Гавайских островов и в Шотландии [1].

Наиболее высокая смертность от РЛ среди мужчин (более 45) отмечена в странах Восточной и Центральной Европы. В США и в большинстве западноевропейских

стран смертность ниже (30—45). Средний уровень смертности (20—30) зарегистрирован в Японии. Низкая смертность (менее 20) отмечается в большинстве стран Азии, Африки и Южной Америки [2]. География смертности от РЛ среди женщин несколько иная. Наиболее высока (20 и более) смертность в Шотландии, Исландии, США, Венгрии, Нидерландах, Великобритании. Средние показатели (8—20) — в большинстве европейских стран, в некоторых странах Азии и Южной Америки, а низкие (более 8) — в странах Восточной Европы, Центральной Азии и Южной Америки [2].

В России в некоторых регионах заболеваемость РЛ у мужчин выше, чем где-либо в мире. Самые высокие показатели регистрируются в Еврейском автономном округе (81), Алтайском крае (81), Магаданской (81) и Сахалинской (79) областях. Среди женщин очень высокие и высокие показатели заболеваемости регистрируются в Чукотском автономном округе (44), Якутии (21), в Республике Алтай (15), Магаданской области (14) [3; 4].

В большинстве регионов России смертность от РЛ у мужчин превышает самые высокие показатели (более 45) в мире. Смертность выше 60 на 100 000 населения — отмечается в 23 регионах, выше 45 на 100 000 — в 44 из 80 административных регионов России. Региональные особенности смертности от РЛ у женщин иные. В целом смертность у женщин значительно ниже, чем у мужчин. Однако в некоторых регионах, а именно в Республике Саха (Якутия), Магаданской и Сахалинской областях показатели смертности высокие [3; 4].

Заболеваемость и смертность от РЛ среди мужчин снижаются во многих экономически развитых странах. Снижение смертности наиболее выражено в Великобритании, США. В Великобритании смертность достигла пика (75) в конце 70-х годов XX века. В США пик смертности (70) отмечен в 1990 г. В Японии смертность стабилизировалась, не достигнув высоких показателей, которые наблюдались в США и Великобритании (рис. 1, А). Смертность снижается в России и Польше, а в Венгрии — стране с самыми высокими показателями — стабилизировалась. В России смертность среди мужчин была самой высокой (более 70) в начале 90-х годов XX века (рис. 1, Б).

Динамика смертности от РЛ среди женщин менее благоприятна. В большинстве стран мира продолжается рост этого показателя, за исключением Великобритании. Смертность к концу 90-х годов XX века также стабилизировалась в США и Японии (рис. 2, А). Рост смертности от РЛ продолжается в странах Восточной и Центральной Европы, тогда как в России роста смертности от РЛ среди женщин не наблюдается (рис. 2, Б).

Пятилетняя относительная выживаемость больных РЛ не претерпела значительных изменений. Например, в США в 1974—1976 гг. она составляла 12%, а в 1997—1999 гг. — 14%, в 2000—2005 гг. выросла лишь незначительно, достигнув 15,6% [5]. Пятилетняя выживаемость в Европе варьирует в пределах 10—15 [6]. В России (Санкт-Петербург), по данным В. М. Мерабишвили [7], относительная 5-летняя выживаемость у мужчин составляет 19%, у женщин — 26%. Эти показатели, на наш взгляд, нереально высоки, скорее всего, в результате недоучета умерших.

### ФАКТОРЫ РИСКА РЛ

В статье мы постараемся осветить все известные причины РЛ, однако более подробно остановимся на результатах единственного в России крупного эпидемиологического исследования «случай—контроль». Оно было проведено в Москве нашей группой в сотрудничестве с Международным агентством по изучению рака (МАИР). В исследовании участвовали 650 больных РЛ и 650 контрольных лиц. Больные и контрольные лица были опрошены по анкете, которая включала вопросы об известных и о предполагаемых факторах риска (ФР) РЛ. Особенно подробно оценивались профессиональные факторы, воздействию которых могли быть подвержены участники исследования. На основании полученных анкетных данных группа экспертов-гигиенистов производила оценку интенсивности воздействия ряда профессиональных факторов у каждого участника исследования.

### Курение

Курение — главная причина РЛ. По разным данным, 85—95% РЛ у мужчин и 65—80% РЛ у женщин этиологически связаны с курением. Первые эпидемиологические исследования, проведенные в начале 50-х годов XX века Ричардом Доллом в Великобритании, Эрнстом Уйндером в США, показали, что курение статистически значимо повышает риск РЛ. Данные последующих когортных исследований, таких, как исследование Английских врачей, ветеранов США и Американского противоракового общества, подтвердили эти результаты [8].

В эпидемиологическом исследовании РЛ, проведенном нами в Москве, было выявлено 17-кратное повышение риска РЛ (относительный риск — ОР 17,3 при 95% доверительном интервале — ДИ от 14,4 до 20,5) у курящих мужчин. У мужчин, куривших в прошлом, ОР был значительно ниже, чем у мужчин, продолжавших курить (ОР 4,5 при 95% ДИ от 3,3 до 6,0). Кумулятивный риск РЛ, т. е. вероятность заболевания в течение жизни для мужчин, продолжающих курить, равен 15. При этом атрибутивный риск, или доля РЛ, причиной которого является курение, составляет 90% [9; 10].

Важным подтверждением причинной связи между ФР и болезнью является наличие количественной связи между экспозицией и риском. Так, ОР РЛ зависит от возраста начала курения, длительности курения и количества сигарет, выкуриваемых в день. Риск РЛ у мужчин, выкуривающих в день менее 10 сигарет, равен 8, у выкуривающих 10—19 сигарет — 19, у выкуривающих 20—29 сигарет — 20, а у выкуривающих более 30 сигарет в день — 35. С ростом количества сигарет, выкуриваемых в день, растет и показатель кумулятивного риска. У мужчин, выкуривающих более 28 сигарет в день, этот показатель достигает 35 (табл. 1) [9; 10].

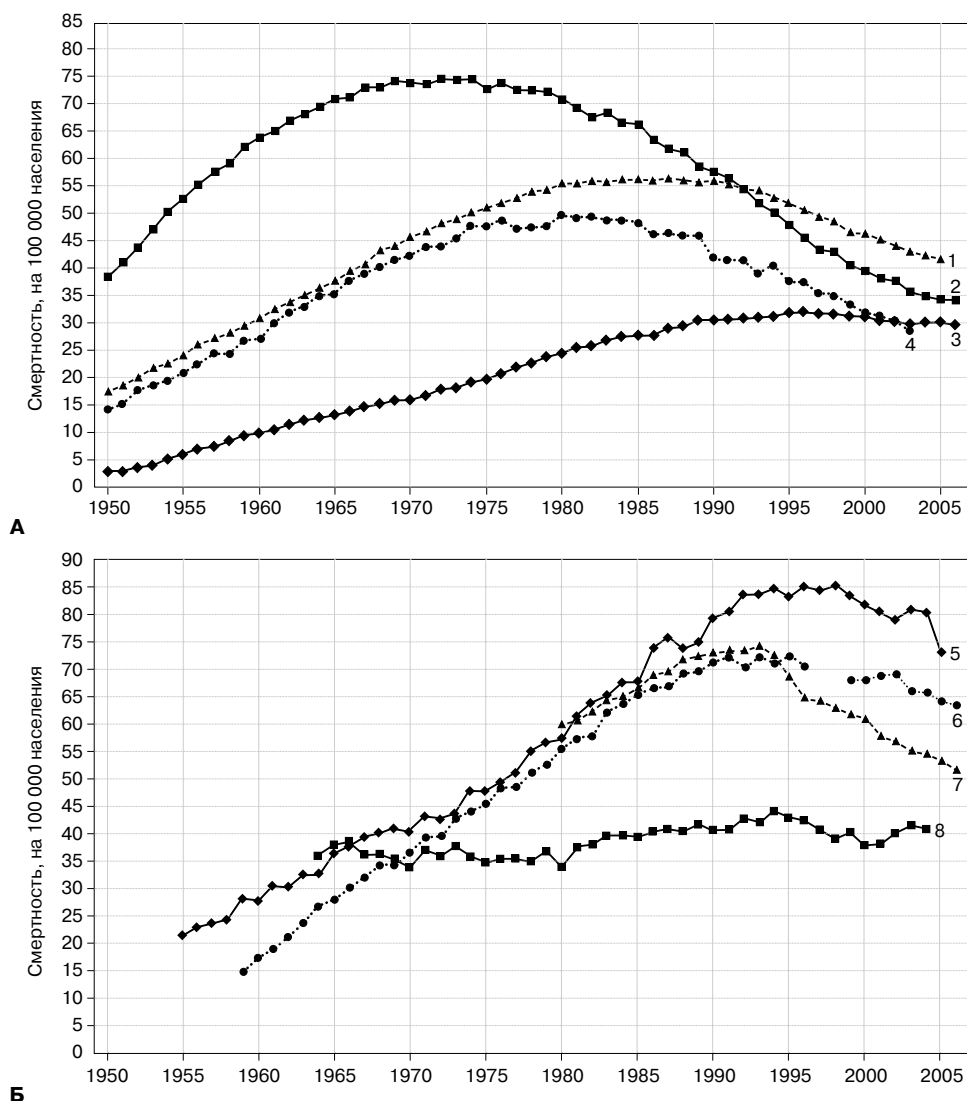
Отказ от курения приводит к постепенному снижению риска РЛ. У российских мужчин, отказавшихся от

Таблица 1  
Относительный и кумулятивный риск РЛ у курящих мужчин в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет

Интенсивность курения, сигареты/день	Случай / контроль	ОР <sup>a</sup>	95% ДИ	КР (95% ДИ)
Никогда не курили	9/92	1,0	0,5—2,0	0,9 (0,3—1,5)
< 10	36/46	8,1	5,3—12,5	7,2 (6,2—8,1)
10—19	275/156	18,8	15,6—22,6	15,9 (14,2—17,6)
20—29	98/58	20,4	14,3—22,8	17,1 (15,1—19,1)
≥ 30	21/7	35,2	14,7—83,8	27,7 (23,1—32,0)

КР — кумулятивный риск.

<sup>a</sup>ОР, скорректированный по возрасту и центру проведения исследования.



**Рисунок 1. Динамика смертности от РЛ у мужчин.** 1 — США; 2 — Великобритания; 3 — Япония; 4 — Австралия; 5 — Венгрия; 6 — Польша; 7 — Россия; 8 — Болгария.

**А.** В странах Западной Европы и США. **Б.** В странах Восточной Европы и России.

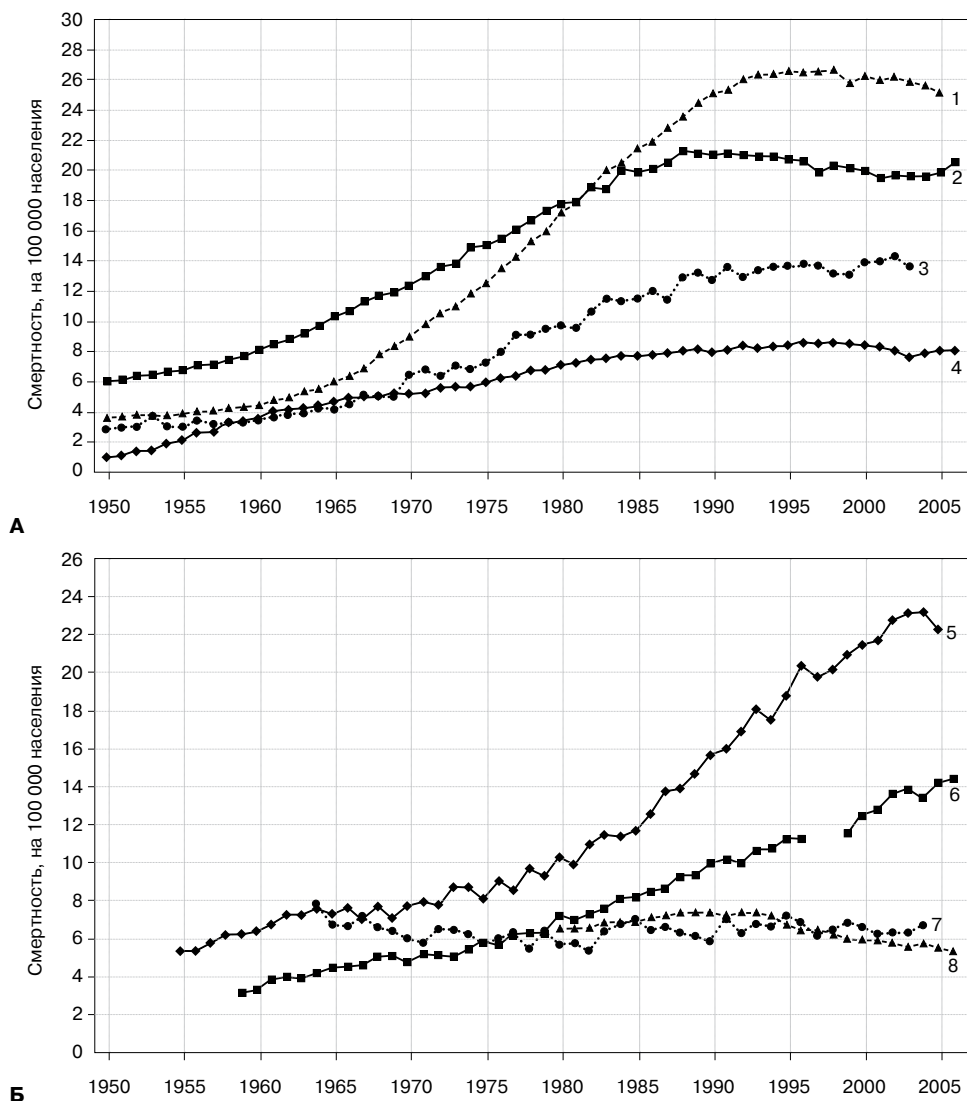
курения в возрасте 60 лет и старше, кумулятивный риск ниже (10,3), чем у мужчин, продолжающих курить (14,6). Кумулятивный риск снижается по мере уменьшения возраста отказа от курения. У мужчин, отказавшихся от курения в возрасте 50—59 лет, он равен 7, отказавшихся в возрасте 40—49 лет — 5, а у тех мужчин, кто бросил курить до 40 лет, он практически равен риску у некурящих (табл. 2) [9; 10].

В первых работах по изучению роли курения в этиологии РЛ объектом исследования, как правило, были мужчины. Однако десятилетия спустя во многих странах резко возросло число курящих женщин, что не могло не отразиться на показателях риска, которые достигли уровня риска у мужчин. При прослеживании когорты из 600 000 жительниц США выявлено, что ОР РЛ у курящих женщин равен 12,7, а у женщин, выкуривающих в день более 30 сигарет, — 20. Аналогичные результаты были получены в Великобритании в исследовании когорты

женщин-врачей. Курение более 25 сигарет в день повышало риск РЛ в 30 раз [8].

В исследовании, проведенном в странах Восточной и Центральной Европы, наименьшие показатели риска, связанного с курением, были у российских женщин. В отличие от России, показатели риска, связанного с курением, были высокими и статистически значимыми в других странах. Например, в Венгрии ОР РЛ у курящих женщин составил 12, кумулятивный риск — 13, а атрибутивный риск — 64, т. е. причиной 64% всех случаев РЛ у венгерских женщин является курение [10].

Таким образом, в России курение служит причиной 90% всех случаев РЛ у мужчин. У российских женщин число случаев РЛ, причиной которого является курение, еще очень невелико. Это можно объяснить тем, что женщины в России в своей массе начали курить значительно позже, чем мужчины. Известно, что для реализации канцерогенного эффекта требуется 20—25-летний ла-



**Рисунок 2. Динамика смертности от РЛ у женщин.** 1 — США; 2 — Великобритания; 3 — Австралия; 4 — Япония; 5 — Венгрия; 6 — Польша; 7 — Болгария; 8 — Россия.

**А.** В странах Западной Европы и США. **Б.** В странах Восточной Европы и России.

тентный период. Однако рост числа курящих женщин в нашей стране приведет к росту заболеваемости и смертности от РЛ.

Курение трубки и сигар также может привести к развитию РЛ, однако ОР при этом ниже, чем для курения сигарет. Показано, что риск РЛ среди курильщиков сигар и трубки зависит от привычки затягиваться. Риск значительно выше у тех курильщиков, которые глубоко затягиваются, чем у тех, которые не вдыхают дыма [8].

За последние 20 лет концентрация смолы в табачном дыме снизилась с 35 мг на сигарету в начале 80-х годов до 10—12 мг — в конце XX века. Это, скорее всего, привело к снижению заболеваемости и смертности от РЛ в России. Риск РЛ достоверно ниже у лиц, куривших сигареты с низким содержанием смолы. Необходимо отметить, что снижение в сигаретном дыме содержания смолы привело к снижению в них уровня полициклических ароматических углеводородов (ПАУ). В то же время в дыме

современных сигарет больше табакоспецифических нитрозосоединений (ТСНА), таких, как нитрозонорникотин. Высказывается предположение, что снижение в сигаретах уровней ПАУ и повышение ТСНС привело к тому, что доминирующей гистологической формой РЛ стала аденокарцинома [9; 11].

#### Пассивное курение

На основании результатов нескольких десятков эпидемиологических исследований можно сделать вывод, что пассивное курение повышает риск РЛ у никогда не куривших людей [12]. В результате проведенного в Москве исследования «случай—контроль» показано, что у некурящих женщин, мужья которых курят, риск РЛ статистически значимо повышен и равен 1,7 [13].

Метаанализ всех эпидемиологических исследований связи пассивного курения с риском РЛ показал, что риск РЛ у некурящих женщин, связанный с курением мужа

Таблица 2

**Относительный и кумулятивный риск РЛ в зависимости от возраста прекращения курения у мужчин**

Возраст отказа от курения, годы	Случай / контроль	ОР <sup>а</sup>	95% ДИ	КР (95% ДИ)
Никогда не курили	9/92	1,0	0,5—2,0	0,9 (0,3—1,5)
Моложе 40	11/67	1,6	0,8—3,0	1,5 (0,5—2,4)
40—99	17/32	5,4	3,0—9,7	5,4 (2,5—8,1)
50—59	24/30	7,2	4,2—12,3	7,4 (4,2—10,6)
60 и старше	20/22	8,0	4,3—15,0	10,3 (6,8—13,6)
Продолжают курить	430/267	17,3	14,4—20,5	14,6 (12,4—16,6)

КР — кумулятивный риск.

<sup>а</sup> ОР, скорректированный по возрасту и центру проведения исследования.

дома и с воздействием табачного дыма на работе, повышен на 22 и 15% соответственно. Риск РЛ у некурящих мужчин, связанный с пассивным курением дома, составил 36%, а на работе — 28%. При увеличении длительности воздействия дыма риск возрастал до 30% с четко прослеживаемой связью, зависимой от дозы, что является дополнительным доказательством причинной связи между указанным фактором и РЛ [12].

**Ионизирующая радиация**

Ионизирующая радиация является доказанным ФР злокачественных опухолей и РЛ в частности. Риск РЛ повышен у лиц, подвергающихся воздействию ионизирующей радиации всех типов и при всех обстоятельствах воздействия (в частности, в когортах людей, переживших атомную бомбардировку, больных, облученных в диагностических и лечебных целях, на производстве и т. д. [14]).

Во многих странах, особенно в странах бывшего социалистического лагеря, в частности в СССР, среди работающего населения регулярно проводились рентгенологические исследования органов грудной клетки с целью выявления как профессиональных, так и непрофессиональных болезней легких. В результате таких обязательных медицинских профилактических осмотров большое число людей подвергались воздействию ионизирующего излучения. В исследовании, проведенном нами в России и в других странах Восточной и Центральной Европы, выявлено повышение риска РЛ, связанное с флюорографией грудной клетки. Отмечено статистически значимое повышение риска с увеличением количества флюорографических обследований грудной клетки: ОР РЛ повышен у лиц, которым в течение жизни были проведены от одного до 10 флюорографических исследований (ОР 1,21

при 95% ДИ от 0,99 до 1,48). Статистически значимое повышение риска отмечено у лиц, которым в течение жизни были проведены 11—20 (ОР 1,33 при 95% ДИ от 1,08 до 1,64), 21—30 (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,18 до 1,87) и 31—40 (ОР 1,52 при 95% ДИ от 1,17 до 1,99) флюорографических исследований. Максимальный ОР (2,15 при 95% ДИ от 1,50 до 3,08) выявлен у лиц, которым флюорография была проведена более 40 раз [15].

Радон является источником 50% всей дозы ионизирующего излучения, получаемого человеком. Радон — инертный газ, образующийся из радия в процессе распада урана. Несколько исследований, проведенных в Швеции, США, Китае, выявили повышение риска РЛ, связанное с высокими уровнями радона в жилых помещениях. В исследовании московской популяции риск РЛ был повышен у людей, подвергавшихся воздействию радона в жилых помещениях [16]. По оценке Комитета по влиянию радона на здоровье Национальной академии наук США, загрязнение помещений радоном является причиной развития 15 000—20 000 случаев РЛ, т. е. 10—12% от всех случаев заболевания этой болезнью в США, из них 2000—3000 развиваются у некурящих. Эти данные получены на основании экстраполяции результатов исследования шахтеров, которые, как известно, подвергались воздействию значительно более высоких уровней радона, чем люди в жилых или других помещениях [17]. По мнению членов комитета, случаи РЛ у некурящих могут быть предотвращены исключительно путем снижения уровня воздействия радона. В то же время у курящих больных РЛ, причиной которого наравне с воздействием радона является курение, заболевание может быть предотвращено с помощью отказа от курения.

**Профессиональные факторы**

Анализ эпидемиологических исследований показал, что число случаев РЛ, за которые «ответственны» промышленные канцерогены, составляет 8% в регионах высокой индустриализации и 0 в регионах с неразвитой промышленной сетью. Среди некурящих профессиональные канцерогены являются причиной развития РЛ лишь у 4% мужчин и у 1% женщин [1].

К канцерогенным веществам (группа 1 по классификации МАИР), контакт с которыми повышает риск РЛ, относятся асбест, бензо(а)пирен, бериллий, бис(хлорметил)-эфир и хлорметилэфир, горчичный газ, кадмий и его производные, кристаллический кремний, мышьяк, никель и его соединения, тальк с асбестоподобными волокнами, 2,3,7,8-тетрахлордибензопарадиоксин, пары формальдегида, хром шестивалентный. Кроме того, к доказанным канцерогенным факторам, вызывающим РЛ, относятся каменноугольная смола, сажа, деготь, гудрон, вар, минеральные масла, продукты сгорание угля внутри помещения, сильные неорганические кислоты, содержащие пары серной кислоты [18].

К канцерогенным производствам (группа 1 по классификации МАИР), работа на которых связана с повышенным риском РЛ, относятся алюминиевая и литейная промышленность, производственные процессы газификации и коксования угля, очистка каменноугольной смолы. На этих производствах канцерогенными веществами являются бензо(а)пирен, другие ПАУ, а также камен-

ноугольная смола, сажа, деготь, гудрон, вар. Литейщики подвержены воздействию паров хрома, никеля, формальдегида и кремниевой пыли. К канцерогенным производствам, работа на которых повышает риск РЛ, относятся химическая промышленность (производство резины), работа маляров (художников), производство изопропилового спирта. Канцерогенный эффект на предприятиях по производству резины и в малярном деле, скорее всего, оказывают ароматические амины и растворители, на производстве изопропилового спирта — сильные неорганические кислоты. Риск РЛ и мезотелиомы повышен у работников, которые контактируют с асбестом при его добыче и обработке, в текстильной промышленности, на верфях и производстве цемента. Добыча гематита, как известно, связана с воздействием высоких доз радона [18].

Профессиональное воздействие радиации отмечается и у работников атомной индустрии, в медицинской и промышленной радиологии. Результаты изучения этих профессиональных контингентов неоднозначны. В некоторых исследованиях, например, у рабочих радиохимических и плутониевых комбинатов в России, которые получили среднюю эквивалентную дозу плутония 6.6 Sv непосредственно на легкие, выявлено повышение риска РЛ. Однако в ряде эпидемиологических исследований данные о повышенном риске РЛ у работников атомных предприятий не подтвердились [18].

В табл. 3 представлены статистически значимые результаты, полученные при анализе связи между 470 профессиями (по классификации ISCO — International Standard Classification of Occupation; Международная стандартная классификация профессий; [www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco](http://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco)) и риском РЛ. Он статистически значимо повышен у представителей следующих профессий: горных рабочих и работников каменоломен, инструментальщиков, раскройщиков металла и разметчиков, прочих инструментальщиков, лекальщиков и разметчиков по металлу, механиков-сборщиков, слесарей-сантехников, сварщиков, металлоремонтников, монтажников, сварщиков, газорезчиков, стеклодувов и гончаров, резчиков и шлифовальщиков стекол, докеров и грузчиков, животноводов, рабочих на ферме, а также управляющих в розничной и оптовой торговле, бухгалтеров и кассиров. Достоверный позитивный тренд ( $p < 0,05$ ) риска в зависимости от продолжительности работы в той или иной профессии наблюдался у животноводов, докеров и грузчиков. Среди женщин риск РЛ повышен у представительниц 3 из 163 рассмотренных профессий: у врачей (общего профиля, дантистов и ветеринаров) риск был повышен в 2,5, в 7 раз у библиотекарей, архивистов и музейных хранителей, а также швей [19—21].

Изучение риска РЛ, связанного с занятостью в определенных отраслях производства (по классификации NACE — Nomenclature General des Activites Economique; Классификация экономической деятельности в ЕС; [www.nace.org](http://www.nace.org)) среди мужчин, позволило выявить повышение риска у работников двух основных сфер: добычи и переработки полезных ископаемых и промышленного производства (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,00 до 1,87 и ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,06 до 1,39 соответственно).

Анализ 422 отраслей производства выявил, что риск РЛ повышен у рабочих, занятых на производстве цемента, извести, гипса, электродвигателей, генераторов, трансформаторов, литье металлов, добыче и агломерации каменного угля и добыче угля и лигнита, извлечении торфа (табл. 4) [19—21].

Для изучения риска РЛ, связанного с занятостью в определенной отрасли у женщин, проанализированы 179 отраслей производства. При этом выявлено, что статистически значимое повышение риска РЛ у женщин связано с работой в сфере производства древесины, изделий из нее и из пробки, кроме мебели, готовых металлоизделий, других металлических изделий, у работниц библиотек, архивов, музеев и других культурных и спортивных учреждений (см. табл. 4) [19—21].

При изучении связи между воздействием на рабочем месте отдельных веществ (факторов) и риском РЛ выявлено, что он повышен у лиц, подвергающихся воздействию металлов: хрома, никеля, мышьяка, кадмия и их соединений. Воздействие хрома, кадмия и никеля отмечалось преимущественно в отраслях, связанных с производством металла, контакт с мышьяком — в основном в сельском хозяйстве и химической промышленности. Самый высокий риск был отмечен у лиц, подвергающихся воздействию паров мышьяка (ОР 2,32 при 95% ДИ от 1,24 до 4,36). После корректировки по другим факторам, включая металлы, статистически значимое повышение риска сохранилось только для воздействия пыли и паров мышьяка (ОР 1,72 при 95% ДИ от 1,10 до 2,69). У лиц, подвергающихся воздействию одновременно всех четырех изучаемых металлов, риск статистически значимо повышен в 3 раза и более (ОР 3,35 при 95% ДИ от 1,25 до 8,97).

Нами выявлена статистически значимая связь между длительностью воздействия пыли хрома и риском РЛ ( $p = 0,01$ ). Увеличение кумулятивной экспозиции к пыли хрома также приводило к статистически значимому линейному росту ОР ( $p = 0,01$ ). Выявлена статистически значимая связь между длительностью экспозиции к парам и пыли мышьяка и риском РЛ. Корректировка по другим металлам не повлияла на полученные результаты. Таким образом, выявлена причинная связь между воздействием хрома и мышьяка на рабочем месте и РЛ.

Мы также выявили повышенную смертность от РЛ среди рабочих, подвергающихся воздействию кристаллического кремния [22], у работников бойни и сельскохозяйственных рабочих, имеющих контакт с живым скотом [21].

В нашем исследовании, проведенном в России и других странах Центральной и Восточной Европы, не выявлена связь между воздействием асбеста и риском РЛ. Для асбеста ОР в целом составил 0,92 (95% ДИ от 0,73 до 1,15), для амфиболов — 0,93 (95% ДИ от 0,60 до 1,45), для хризотила — 0,77 (95% ДИ от 0,56 до 1,05). Увеличение интенсивности и длительности экспозиции к асбесту не приводило к росту риска РЛ ( $p = 0,46$ ;  $p = 0,60$ ;  $p = 0,35$  соответственно). Этот результат можно объяснить тем, что в России и странах Восточной и Центральной Европы в основном используют хризотил, который, скорее всего, менее «канцерогенен», чем другие типы асбеста. Это предположение подтверждается тем, что в Англии, где

Таблица 3

**Риск РЛ в зависимости от профессии**

Коды ISCO	Профессия	Случай	Контроль	ОР <sup>a</sup>	95% ДИ
<b>Мужчины</b>					
331	Бухгалтеры и кассиры	33	25	1,81	1,03—3,24
400	Управляющие (оптовой и розничной торговли)	15	8	2,71	1,04—6,99
62 105	Рабочие на ферме	67	45	1,67	1,08—2,60
62 410	Работники животноводства	22	10	2,54	1,09—5,88
711	Горные рабочие и работники каменоломен	100	49	2,17	1,47—3,23
832	Инструментальщики, раскройщики металла и разметчики	32	17	2,56	1,34—4,94
83 290	Прочие инструментальщики, лекальщики	22	6	4,77	1,85—12,41
849	Механики-сборщики	157	136	1,33	1,03—1,73
87	Слесари-сантехники, сварщики, металлоремонтники, монтажники	232	176	1,34	1,07—1,68
872	Сварщики, газорезчики	106	74	1,42	1,02—1,97
89	Стеклодувы, гончары	25	11	2,55	1,18—5,50
891	Стеклодувы, резчики и шлифовщики стекол	12	1	9,63	1,21—77,4
971	Докеры и грузчики	97	64	1,49	1,04—2,12
<b>Женщины</b>					
06	Медицинские работники, дантисты, ветеринары	13	11	2,54	1,01—6,31
191	Библиотекари, архивисты и кураторы	12	3	7,03	1,80—27,80
79 510	Швеи	11	6	3,63	1,12—10,23

<sup>a</sup> Скорректировано по возрасту и курению.

исследование проводилось по тому же протоколу, было обнаружено статистически значимое двукратное повышение риска у рабочих, подвергающихся воздействию амфиболов (ОР 1,91 при 95% ДИ от 1,06 до 3,45) [23]. Мы не выявили связи между воздействием искусственного стекловолокна и керамического волокна и риском РЛ.

#### **Загрязнение воздуха помещений**

Одним из факторов, возможно, влияющим на риск РЛ, является загрязнение воздуха помещений продуктами сгорания топлива, которое используется для приготовления пищи и для отопления. В современных условиях в этих целях применяют очищенные виды топлива. Однако в прошлом (а в сельских районах в некоторых

странах и до сих пор) использовались твердые виды топлива, т. е. дрова, уголь, торф [24].

Продукты сгорания твердых видов топлива содержат большое количество различных загрязнителей, в том числе твердые частицы, окись углерода, двуокись азота, окиси серы, формальдегид, ПАУ. Результаты нескольких исследований, проведенных в основном в Китае, показали, что у женщин, подвергавшихся дома воздействию дыма угольных печей, повышен риск РЛ [24].

В нашем исследовании отмечено повышение риска РЛ у тех лиц, кто когда-либо использовал твердые виды топлива как для приготовления пищи дома, так и для обогрева жилых помещений. Связь между продолжительностью использования твердых видов топлива для приго-

Таблица 4

**Риск РЛ в зависимости от отрасли производства (код NACE)**

Коды NACE	Отрасль производства	Случай	Контроль	ОР <sup>a</sup>	95% ДИ
<b>Мужчины</b>					
10	Добыча угля и лигнита, извлечение торфа	94	55	1,75	1,20—2,57
101	Добыча и агломерация каменного угля	71	44	1,66	1,09—2,54
265	Производство цемента, извести и гипса	16	4	3,62	1,11—12,00
275	Литье металлов	39	27	2,00	1,17—3,45
311	Производство электродвигателей, генераторов, трансформаторов	40	22	2,18	1,24—3,86
<b>Женщины</b>					
20	Производство древесины, изделий из нее и из пробки, кроме мебели	8	2	7,47	1,45—39,88
28	Производство готовых металлоизделий, кроме машин и оборудования	22	10	2,51	1,10—5,68
287	Производство других готовых металлических изделий	13	4	3,99	1,12—13,95
92	Культурная, спортивная деятельность, отдых	41	26	2,20	1,21—3,82
925	Библиотеки, архивы, музеи и другие культурные учреждения	15	4	7,74	2,33—26,21

<sup>a</sup> Скорректировано по возрасту и курению.

товления пищи и риском развития РЛ была выражена в Венгрии, Польше и Румынии, слабо выражена в России и отсутствовала в Чехии и Словакии. ОР был выше у курящих лиц по сравнению с некурящими [25].

### Питание

Результаты эпидемиологических исследований по изучению роли питания в этиологии РЛ противоречивы. Например, по данным некоторых эпидемиологических исследований, употребление пищи, богатой свежими овощами и фруктами, снижает риск РЛ [26; 27]. Однако в других исследованиях защитный эффект потребления свежих овощей, например моркови, не был выявлен [28—30]. В некоторых эпидемиологических исследованиях показано, что продукты животного происхождения, а именно мясо, сливочное масло, молоко и т. д., повышают риск РЛ, в других исследованиях подобная связь не выявлена [26—31]. Причиной противоречий в результатах эпидемиологических исследований в первую очередь является то, что потребление многих компонентов пищи взаимосвязано и поэтому трудно, а иногда и невозможно определить, какой из них влияет на риск заболевания. Например, люди, потребляющие много мяса, часто едят больше сливочного масла и дру-

гих молочных продуктов, и соответственно, много белков, насыщенных жиров, их рацион высококалориен, так как мясо является наиболее энергоемким продуктом. В то же время люди, потребляющие меньше мяса и молочных продуктов, едят больше круп и овощей. Кроме того, влияние типа питания на риск РЛ может быть модифицировано другими факторами, например курением — основным ФР РЛ.

В исследовании «случай—контроль» мы изучили роль питания в этиологии РЛ отдельно среди курящих и никогда не куривших больных РЛ. Мы показали, что эффект потребления различных продуктов питания на риск РЛ различен в группах никогда не куривших и курящих участников исследования. В целом потребление ни одного из изученных продуктов питания не повышало риск РЛ у никогда не куривших лиц. В то же время среди курящих отмечено статистически значимое повышение риска в связи с частым потреблением не только продуктов животного происхождения, но и некоторых овощей и фруктов. У лиц, которые ели мясо каждый день, ОР составил 1,79 (95% ДИ от 1,34 до 2,41), причем ОР увеличивался в зависимости от частоты потребления мяса ( $p = 0,001$ ). Достоверное повышение риска у курящих было связано также с ежедневным потреблением пече-



ни (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,18 до 1,88;  $p < 0,001$  для тренда), молока (ОР 1,20 при 95% ДИ от 1,01 до 1,43;  $p = 0,040$  для тренда), соленой рыбы (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,02 до 1,60;  $p = 0,029$  для тренда), лука (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,09 до 1,73;  $p = 0,004$  для тренда), помидоров (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,10 до 1,73;  $p = 0,018$  для тренда), других свежих овощей (ОР 1,64 при 95% ДИ от 1,30 до 2,07;  $p = 0,001$  для тренда), апельсинов, грейпфрутов и лимонов (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,03 до 1,60;  $p = 0,005$  для тренда), других свежих фруктов (ОР 1,22 при 95% ДИ от 1,00 до 1,49;  $p = 0,017$  для тренда).

Как отмечено выше, у никогда не куривших статистически значимого повышения риска, связанного с частым потреблением этих или других продуктов, не отмечено. Однако у никогда не куривших снижение риска РЛ было вызвано частым потреблением рыбы, как свежей, так и замороженной (ОР = 0,52; 95% ДИ 0,28—0,99;  $p = 0,022$  для тренда), моркови (ОР = 0,39; 95% ДИ 0,20—0,794;  $p = 0,019$  для тренда), капусты (ОР = 0,29; 95% ДИ 0,15—0,55;  $p = 0,002$  для тренда). Защитный эффект перечисленных продуктов питания, который был выявлен у никогда не куривших, отсутствовал у курящих лиц.

Как известно, защитный эффект моркови приписывают каротиноидам, а именно  $\beta$ -каротину, который содержится в большом количестве в моркови. Защитное влияние крестоцветных овощей, которое было выявлено в эпидемиологических исследованиях [28; 32; 33], связывают с содержанием в них изотиоцианитов — веществ, которые участвуют в метаболизме канцерогенных веществ. Изотиоцианиты ингибируют некоторые ферменты системы цитохрома P450, в результате чего в эксперименте снижают частоту развития опухолей, индуцированных ТСНА [34].

Полученные нами результаты еще раз подчеркивают, что курение, которое является главным ФР РЛ, модифицирует влияние питания на риск, усиливает у курящих эффект компонентов питания, повышающих риск, и сводит на нет эффект компонентов питания, снижающих риск. Это предположение подтверждается результатами рандомизированных интервенционных исследований, в которых прием  $\beta$ -каротина, токоферола и других витаминов не повлиял на риск РЛ у курящих мужчин, а в финском исследовании смертность от РЛ в группе курящих мужчин, получавших  $\beta$ -каротин, была выше, чем в контрольной группе [35].

### Генетическая предрасположенность

Представленные данные указывают на то, что РЛ развивается в результате воздействия факторов окружающей среды и образа жизни, в первую очередь курения, которое является доминирующим ФР. Однако РЛ заболевают не все курящие. В связи с этим можно предположить, что индивидуальный риск РЛ, кроме курения и других менее значимых ФР, скорее всего, определяется индивидуальной предрасположенностью к его развитию. Данные о семейной предрасположенности к развитию РЛ нет. Результаты молекулярно-генетических исследований, выполненных в последние годы, достаточно противоречивы, но при этом указывают на возможную связь между полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл, вос-

падение и многие другие ключевые процессы канцерогенеза, и риском РЛ [35].

Доступность панелей, позволяющих «метить» (идентифицировать) SNPs (полиморфизм единичных нуклеотидов) на протяжении практически всего генома, значительно расширила возможности выявления часто встречающихся генетических вариантов и анализа их связи с риском злокачественных опухолей. В рамках международного многоцентрового исследования РЛ проведен анализ всего генома 4435 больных РЛ и 7272 здоровых людей. Использовался Illumina Sentrix HumanNap300 Bead Chip, содержащий 317139 SNPs, которые «покрывают» около 80% всех часто встречающихся геномных вариантов. В результате были идентифицированы участки генома, содержащие варианты ДНК, которые значительно чаще встречались у больных РЛ, чем у здоровых лиц. Первый участок (локус) расположен на длинном плече хромосомы 15 (15q25) [36], второй — на коротком плече хромосомы 5 (5p15) [37]. Ассоциация с риском РЛ была наиболее выражена для двух SNPs (rs1051730, rs8034191). Риск РЛ наиболее высок у лиц, гомозиготных (С/С) по rs8034191 (ОР 1,8 при 95% ДИ от 1,6 до 2,0). Риск выше для аденокарциномы, чем для плоскоклеточного рака, выше у лиц моложе 50 лет и у женщин, но не зависит от статуса курения. Наиболее высокий кумулятивный риск (около 24%) РЛ имеют гомозиготные (С/С) по rs8034191 индивиды, которые продолжают курить. Риск значительно ниже у индивидов с тем же генотипом, отказавшихся от курения (около 8%). У курящих индивидов с распространенным генотипом (Т/Т) кумулятивный риск РЛ ниже (15%), чем у курящих гомозигот с редким генотипом (С/С), — 15%. Риск еще ниже у гомозигот с распространенным генотипом Т/Т, которые отказались от курения (4%).

На идентифицированном участке хромосомы 15 q25 расположены несколько генов (гены ацетилхолиновых рецепторов никотина — *CHRNA5*, *CHRNA3*, *CHRNA4*), которые взаимодействуют с никотином и другими токсинами, содержащимися в табачном дыме. Эти гены включаются (активируются) никотином и другими компонентами табачного дыма и приводят к инициации канцерогенеза.

Локус на коротком плече хромосомы 5p15 содержит два SNPs (rs402710, rs273610). У индивидов, гетеро- и гомозиготных по этим SNPs, повышен риск развития рака. Однако этот риск ниже, чем для SNPs, расположенных на хромосоме 15q25. Наиболее высокий риск отмечен у индивидов, гомозиготных по rs402710 (ОР 1,4 при 95% ДИ от 1,2 до 1,6). Риск не зависит от статуса курения, гистологической формы опухоли, возраста и пола. Локус 5p15 содержит ген *hTERT*, который регулирует продукцию теломеразы и поддерживает сохранность теломеров.

Таким образом, РЛ можно отнести к социально значимым болезням. Основной причиной (ФР) его является курение. Соответственно основным эффективным методом снижения заболеваемости и смертности от этого заболевания в России является профилактика курения. Снижение интенсивности воздействия других второстепенных ФР вряд ли повлияет на популяционные заболеваемость и смертность, так как влияние этих факторов на риск РЛ достоверно выше у курящих, чем у некурящих. Оценка индивидуальной генетической предрасположен-

ности к РЛ может стать в будущем основой для индивидуальной профилактики, а возможно, индивидуализированного лечения этого заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX / Eds. M. P. Curado, B. Edvardsson, H. R. Shin, H. Storm, J. Ferlay, M. Heanue & P. Boyle. — Lyon: IARC, 2008. — 837 p. (International Agency for Research on Cancer. Scientific Publication N 160).
2. WHO Statistical Information System (WHOSIS). — URL: <http://www.who.int/whosis> (дата обращения: 24.03.2010).
3. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2010. — 255 с.
4. Статистика злокачественных опухолей в России и странах СНГ в 2006 году / Под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — № 2 (прил. 1). — С. 8—151.
5. Cancer Statistics / Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., Thun M. // *Cancer J. Clinic.* — 2006. — Vol. 6, N 2. — P. 106—130.
6. Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO CARE-2 Study / Eds. A. Berrino, R. Capocaccia, O. Esteve, G. Gata, T. Hakulinen. — Lyon: IARC, 1999. — 572 p. (International Agency for Research on Cancer. Scientific Publication N 151).
7. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. — СПб.: КОСТА, 2006. — 438 с.
8. Thun M. J., Henley S. J. Tobacco // *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds. D. Schottenfeld, J. F. Fraumeni. — Oxford University Press, 2006. — P. 217—242.
9. Заридзе Д. Г. Профилактика рака: руководство для врачей. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 221 с.
10. High Cumulative Risk of Lung Cancer Death among Smokers and Nonsmokers in Central and Eastern Europe / Brennan P., Crispo A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fabianova E., Boffetta P. // *Am. J. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 164. — P. 1233—1241.
11. Герасименко Н. Ф., Заридзе Д. Г., Сахарова Г. М. Здоровье или табак: цифры и факты. — М., 2007. — 80 с.
12. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer // *Scan. J. Work Environ Health.* — 2002. — Vol. 28 (Suppl 2). — P. 30—40.
13. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow, Russia / Zaridze D., Maximovitch D., Zemlyanaya G., Aitakov Z. N., Boffetta P. // *Int. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 75. — P. 335—338.
14. Boyce J. D. Ionizing radiation // *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds D. Schottenfeld, J. F. Fraumeni. — Oxford: University Press, 2006. — P. 259—293.
15. Occupational X-ray examinations and lung cancer risk / Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fletcher T., Brennan P. // *Int. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 115. — P. 263—267.
16. Земляная Г. М., Заридзе Д. Г. Загрязнение воздуха жилых помещений радоном и риск развития рака легкого // *Экспер. онкол.* — 1991. — Т. 13, № 6. — С. 3—7.
17. Health effects of Exposure to Radon: BEIR VI, National Academy Press, Washington D. C., 1999.
18. Siemiatycki J., Richardson L., Boffetta P. Occupation // *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds. D. Schottenfeld, J. F. Fraumeni. — Oxford: University Press, 2006. — P. 222—354.
19. Occupation and risk of lung cancer in Central and Eastern Europe: the IARC multi-center case-control study / Bardin-Mikolajczak A., Lissowska J., Zaridze D., Janout V., Fevotte J., Fletcher T., Mannetje A., Brennan P., Boffetta P. // *Cancer Causes Control.* — 2007. — Vol. 18. — P. 645—654.
20. Lung cancer and occupation in nonsmokers. A multicentric case-control study in Europe / Zeka A., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Brennan P., Boffetta P. // *Epidemiology.* — 2006. — Vol. 17. — P. 615—623.
21. Lung cancer risk and occupational exposure to meat and live animals / Durusoy R., Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Janout V., Fevotte J., Fletcher T., Brennan P. // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118. — P. 2543—2547.
22. Occupational Exposure to Crystalline Silica and Risk of Lung Cancer. A Multicenter Case-Control in Europe / Cassidy A., Mannetje A., Martie van Tongeren M., Field J. K., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Fletcher T., Brennan P., Boffetta P. // *Epidemiology.* — 2007. — Vol. 18. — P. 36—43.
23. Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibres and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe / Carel R., Olsson A. C., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Brennan P., Boffetta P. // *Occup. Environ. Med.* — 2007. — Vol. 64. — P. 502—508.
24. Lung cancer and indoor exposure to coal and biomass in rural China / Kleinerman R. A., Wang Z., Wang L., Metayer C., Zhang S., Brenner A. V., Zhang S., Xia Y., Shang B., Lubin J. H. // *J. Occup. Environ. Med.* — 2002. — Vol. 44, N 4. — P. 338—344.
25. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: The IARC international multicentre case-control study in Eastern / Central Europe and the United Kingdom / Lissowska J., Bardin-Mikolajczak A., Fletcher T., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Brennan P., Boffetta P. // *Am. J. Epidemiology.* — 2005. — Vol. 162. — P. 326—333.
26. Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1500 controls in South-West England / Darby S., Whitley E., Doll R., Key T., Silcocks P. // *Br. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 84, N 5. — P. 728—735.
27. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay / De Stefani E., Brennan P., Boffetta P., Mendilaharsu M., De neo-Pellegrini H., Ronco A., Olivera L., Kasdorf H. // *Lung Cancer.* — 2002. — Vol. 35, N 1. — P. 43—51.
28. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers / Brennan P., Fortes C., Butler J., Agudo A., Benhamou S., Darby S., Gerken M., Jokel K. H., Kreuzer M., Mallone S., Nyberg F., Pohlmann H., Ferro G., Boffetta P. // *Cancer Causes Control.* — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 49—58.
29. Dietary habits and risk of lung cancer death in a large-scale cohort study (JACC Study) in Japan by sex and smoking habit / Ozasa K., Watanabe Y., Ito Y., Suzuki K., Tamakoshi A., Seki N., Nishino Y., Kondo T., Wakai K., Ando M., Ohno Y. // *Jpn. J. Cancer Res.* — 2001. — Vol. 92, N 12. — P. 1259—1269.
30. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women / Kreuzer M., Heinrich J., Kreienbrock L., Rosario A. S., Gerken M., Wichmann H. E. // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 100, N 6. — P. 706—713.
31. Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women / Alavanja M. C., Field R. W., Sinha R., Brus C. P., Shavers V. L., Fisher E. L., Curtin J., Lynch C. F. // *Lung Cancer.* — 2001. — Vol. 34, N 1. — P. 37—46.
32. Southern cooking and lung cancer / Mohr D. L., Blot W. J., Tousey P. M., Van Doren M. L., Wolfe K. W. // *Nutr. Cancer.* — 1999. — Vol. 35, N 1. — P. 34—43.
33. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in nonsmokers / Seow A., Poh W. T., Teh M., Eng P., Wang Y. T., Tan W. C., Chia K. S., Yu M. C., Lee H. P. // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 97, N 3. — P. 365—371.
34. Ruano-Ravina A., Figueiras A., Barros-Dios J. M. Diet and lung cancer: a new approach // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2000. — Vol. 9, N 6. — P. 395—400.
35. Group TA-TBCCPS / The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 1029—1035.
36. Заридзе Д. Г. Молекулярная эпидемиология злокачественных опухолей // *Биохимия.* — 2008. — Т. 73, №5. — С. 661—674.
37. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25 / Hung R. J., McKay J. D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., Mukeria A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Lathrop M., Brennan P. // *Nature.* — 2008. — Vol. 452, N 7187. — P. 633—637.
38. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33 / McKay J. D., Hung R. J., Gaborieau V., Boffetta P., Chabrier A., Byrnes G., Zaridze D., Mukeria A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Lathrop M., Brennan P. // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40, N 12. — P. 1404—1406.

Поступила 24.03.2010

*Anush Felixovna Mukeria<sup>1</sup>, David Georgievich Zaridze<sup>2</sup>*

## **LUNG CANCER EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION**

<sup>1</sup> *MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Epidemiology Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)*

<sup>2</sup> *MD, PhD, Professor, Head, Tumor Epidemiology Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)*

Address for correspondence: Mukeria Anush Felixovna, Tumor Epidemiology Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448; e-mail: moukeria@crc.umos.ru

Lung cancer mortality is decreasing worldwide. However the rate in Russia remains high. In many Russian regions lung cancer mortality in males is higher than in most world countries. Female lung cancer mortality is very low because Russian women began to smoke much later than men. In Russia smoking is the cause of death in 90% of all lung cancers in males. The rate of lung cancer deaths caused by smoking in females is low. In countries where women began to smoke earlier smoking accounts for 65 to 75% of fatal lung cancers. Other risk factors include home radon exposure, occupational factors, carcinogenic solid fuel combustion products, nutrition habits. Molecular epidemiologic studies suggest a potential causative relationship between polymorphism of genes, regulating metabolism of carcinogenic substances, cell cycle and other key carcinogenesis processes, and lung cancer.

**Key words:** lung cancer, smoking, occupational carcinogens, radon, nutrition, gene polymorphism.

---