

УДК 616.5-006.6-036.22(470)

РАК КОЖИ: ФАКТОРЫ РИСКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ В РОССИИ И В МИРЕ

Вавринчук А.С.¹, Марочко А.Ю.¹

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского 35, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru

Рак кожи занимает особое место среди всех онкологических заболеваний. С одной стороны, смертность при данной патологии наименьшая среди всех злокачественных опухолей, что позволяет назвать рак кожи условно «нелетальным», с другой стороны – заболеваемость данной опухолью в структуре общей заболеваемости (оба пола) злокачественными новообразованиями остается в России на первом месте, а в мире, по данным ВОЗ, один из трех вновь выявленных онкобольных страдает раком кожи. В данной работе поставлена цель проанализировать факторы риска возникновения рака кожи. Показаны наиболее значимые из них (в особенности ультрафиолетовое излучение); кроме того, приведены данные по заболеваемости данной опухолью в большинстве стран мира, а также в различных регионах России.

Ключевые слова: рак кожи, заболеваемость, распространенность, регионы

SKIN CANCER: RISK FACTORS, EPIDEMIOLOGY IN RUSSIA AND IN THE WORLD

Vavrinchuk A.S., Marochko A.Y.

Far east state medical university, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru

Skin cancer takes a special place among the oncology diseases. On the one side, it shows the lowest mortality rate among the other cancers, and this allows to call this cancer «non-lethal», on the other side, the incidence rate of skin cancer in a common oncology illness (both sexes) still takes the first place in Russia, and in a world, according to WHO, one of a three new cases of cancer is skin cancer. In this article were analyzed risk factors and incidence rates in Russia and in a majority countries all over the world.

Keywords: skin cancer, incidence, prevalence, regions

Рак кожи (немеланомный рак кожи) – совокупное название группы злокачественных новообразований кожи, включающее в себя базальноклеточный рак кожи (базалиома), составляющий от 75 до 97% всех эпителиальных раков кожи, плоскоклеточный рак, на долю которого приходится от 5 до 15%, и редко встречающийся рак придатков кожи (сальных и потовых желез, волосяных фолликулов), составляющий менее 1% от всех видов этой опухоли [1].

Рак кожи (РК) относят к злокачественным новообразованиям, которые являются одним из индикаторов здоровья населения со значительной степенью зависимости от качества среды обитания. Высокий уровень заболеваемости часто рассматривают как медицинский показатель экологического неблагополучия территории.

Следует отметить, что в настоящее время на большинстве территорий мира наблюдается тенденция к росту частоты этой опухоли [8, 11].

По литературным данным РК чаще всего возникает в возрастном интервале 50–69 лет, однако в последние годы имеется тенденция к его омоложению. Описаны случаи базальноклеточного рака у девочек 15 и 17 лет [6].

Кожа является органом, осуществляющим непосредственную связь организма с внешней средой. Установлено, что ведущим звеном в этиологии рака кожи является совокупность различных экзогенных и эндогенных факторов. Среди них выделяются факторы внешней среды (особенно солнечная и ультрафиолетовая радиация — УФР), воздействие ионизирующего излучения, химические канцерогены, наследственная предрасположенность к канцерогенезу, механические повреждения кожи, вирусные инфекции и дисфункции иммунной и эндокринной системы [14, 16, 17, 18].

Существенную роль в развитии РК, по данным разных авторов, играет солнечная радиация [10], точнее, лучи ультрафиолетового спектра, на которые приходится около 5–6% от суммарного солнечного излучения на поверхности Земли. Естественным препятствием для проникновения УФР в нижние слои атмосферы является озоновый слой, неодинаковый по степени выраженности в разных широтах земного шара. В низких широтах озоновый слой в среднем в 2–2,5 раза тоньше, чем в высоких, следовательно, в высоких широтах меньше сказывается влияние активной УФР.

На роль ультрафиолетового излучения в патогенезе рака кожи указывают высокая встречаемость РК в южных районах, принадлежность подавляющего числа больных к белой расе, преимущественная локализация очагов на открытых участках тела, зависимость между уровнем заболеваемости РК и инсоляцией, обусловленная географическим расположением региона [11]. Так, в США и Японии заболеваемость раком кожи увеличивается по мере перемещения к югу [26, 27].

Имеет значение также и характер воздействия УФР на организм (особенно опасны солнечные ожоги). Повышенную чувствительность кожи к солнечной инсоляции могут вызывать лекарственные препараты (тетрациклины, сульфаниламиды, фенотиазины, тиазиды, гризеофульвин) и некоторые травы, особенно содержащие кумарин [4].

Генетические факторы играют значимую роль в патогенезе опухолей. У больных РК наследственная предрасположенность к опухолям установлена в 28% случаев. Из них более чем в $\frac{3}{4}$ случаев онкологическая патология выявлена среди родственников 1-й степени родства и у остальных (21,4%) – 2-й степени.

Генетическими маркерами злокачественных опухолей кожи могут быть группы крови, резус-фактор, антигены гистосовместимости HLA и др. В хромосоме 9q22.3 генома человека был обнаружен ген РТСН, мутации которого приводят к развитию базалиомы. Отмечено, что мутации в хромосоме 9q22.3 генома человека могут возникать под действием УФР. Подтверждением этого является высокий риск развития рака кожи при фотосенсибилизации у больных с редкими наследственными заболеваниями (такими как альбинизм, пигментная ксеродерма, синдром невоидной базально-клеточной карциномы) [2, 5].

Важная роль в возникновении опухолей кожи принадлежит химическим канцерогенам, которые могут вызывать мутации ДНК, как при однократном воздействии высокой дозы вещества, так и при повторных воздействиях химического фактора разной концентрации. Многими исследованиями установлена повышенная канцерогенная опасность полициклических ароматических углеводородов, циклических аминов, продуктов переработки нефти, каменного угля, сланцев, условий вредного производства в горячих цехах и уранового производства с выделением радионуклидов, воздействия на кожу минеральных масел, смол, мышьяка, инсектицидов, гербицидов, нефтепродуктов и других химических веществ. Известен ряд химических веществ, таких как бензол, 3,4-бензапирен, которые могут повышать риск раковых заболеваний [15].

Большое значение в патогенезе онкологических заболеваний имеет вирусиндуцированный канцерогенез [21]. Особый интерес в связи с выраженным онкогенезом представляет вирус папилломы человека. Трансформирующим и канцерогенным потенциалом обладают продукты ранних генов вируса папилломы человека – E6 и E7, в меньшей степени – E5. Продукты этих генов взаимодействуют с клеточными генами — супрессорами опухолевого роста, что приводит к их инактивации и неконтролируемому росту инфицированных клеток с накоплением в них геномных мутаций. Установлено наличие ДНК вируса папилломы человека в тканях доброкачественных опухолей и базалиом [21].

У больных РК определяется иммуносупрессия, затрагивающая клеточное звено иммунитета, фагоцитарную активность, выработку эндогенных интерферонов, иммуноглобулинов классов А, М, G [9]. Наиболее выраженный иммунодефицит выявлен при язвенных, особенно рецидивирующих формах базалиом, составляющих 64% .

Также доказано, что РК чаще развивается и протекает более агрессивно у иммуносупрессивных больных (лимфопролиферативными заболеваниями, СПИДом, реципиентов трансплантации внутренних органов – у последних риск повышается до 250 раз). Установлено, что РК развивается в условиях снижения функциональной активности Т-лимфоцитов и естественной киллерной цитотоксичности [20].

У больных синдромом Горлина—Гольтца выявлено снижение активности нормальных киллеров до 3% (при норме 50,4%). Это приводит к выраженному дефициту клеточного иммунитета в звене, ответственном за противоопухолевую активность, что является предпосылкой развития у этих больных множественных очагов поражения и патологии внутренних органов [22].

Среди многочисленных факторов риска разные авторы особо отмечают хронические длительно существующие дерматозы, которые могут со временем трансформироваться в рак

кожи и нуждаются в повышенном внимании дерматологов и онкологов. К облигатным предраковым дерматозам относятся: болезнь Боуэна, эритроплазия Кейра, экстрамаммарная форма болезни Педжета, хронический лучевой дерматит, пигментная ксеродерма, актинический кератоз. Факультативные предраковые дерматозы – это кожный рог, верруциформная эпидермодисплазия, кератоакантома, папилломатоз кожи. Особое внимание необходимо также уделять дерматозам с патологической регенерацией: эритематозу, туберкулезной волчанке, псориазу, трофическим язвам, хронической язвенной пиодермии, обширным рубцам. Хроническая механическая травматизация кожи, приведшая к появлению РК, отмечена у 19,8% больных [29].

РК традиционно в большей степени поражает лиц европеоидной расы, а среди представителей темнокожего населения, негров и азиатов встречается в 6–10 раз реже [30].

Заболеваемость злокачественными опухолями растет во всем мире, причем в структуре онкологических заболеваний большинства стран лидируют новообразования кожи, достигая 50% в США и Австралии (среднегодовая заболеваемость РК в Австралии составляла в 2012 г. 336 ‰ у мужчин и 251 ‰ у женщин), эта опухоль является самой распространенной злокачественной опухолью в Европе и указанных странах [24, 25, 26, 28]. По данным «Skin Cancer Foundation» в США каждый год наблюдается больше случаев рака кожи, чем рака молочной железы, рака простаты, рака легкого и рака толстого кишечника, вместе взятых. Кроме того, у 40–50% американцев старше 65 лет хотя бы раз в жизни будет выявлен рак кожи.

Самые высокие среднегодовые уровни заболеваемости (IR_{ST}) РК были зарегистрированы в Бразилии, в городах Гояния (226,1 ‰ у мужчин и 205,2 ‰ у женщин, темпы прироста показателей 12,38% и 13,69% соответственно) и Аракажу (136,4 ‰ у мужчин и 108,0 ‰ у женщин). В других же городах Центральной и Южной Америки заболеваемость не превышала 50 ‰ как у мужчин, так и у женщин [12, 13].

Среди стран Европы высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в Швейцарии — города Вауд 135,7 ‰ у мужчин (темпы прироста 6,93%), 111,2 ‰ у женщин (темпы прироста 5,39%) и Валаис 107,3 ‰ у мужчин (темпы прироста 15,28%) и 85,9 ‰ у женщин (темпы прироста 14,09%), в Ирландии 125,7 ‰ у мужчин (темпы прироста 11,06%), 91,9 ‰ у женщин (темпы прироста 11,96%), в Англии – в южных и западных регионах страны 120,5 ‰ у мужчин (темпы прироста 12,61%), 84,5 ‰ у женщин (темпы прироста 13,69%), в Оксфорде (105,3 ‰ у мужчин, 75,9 ‰ у женщин), во Франции — департамент Верхний Рейн (108,2 ‰ у мужчин, 80,5 ‰ у женщин). Велика также заболеваемость и в Манитобе, Канада: 105,6 ‰ у мужчин, 76,5 ‰ у женщин (по сравнению с прошлым периодом наблюдения заболеваемость снизилась – темпы прироста составили 12,88% у мужчин и

15,9% у женщин). Кроме того, стоит отметить, что показатели заболеваемости РК в Канаде, Швейцарии и Ирландии сопоставимы с таковыми для Бразилии, расположенной ближе к экватору [11, 12, 19].

Традиционно невелика заболеваемость РК среди населения Восточной и Юго-Восточной Азии [23]. Максимальный уровень зарегистрирован в Сингапуре (китайское население 10,1‰ у мужчин, 7,0‰ у женщин, Японии – в городах Хиросима (6,1‰ у мужчин, 3,4‰ у женщин и Нагасаки 6,8‰ у мужчин, 5,1‰ у женщин. Среди стран Западной Азии лидирует Турция, г. Адрианаполь, с максимальными уровнями заболеваемости 34,1‰ у мужчин и 23,2‰ у женщин. В Африке уровни заболеваемости не превышают 7,4 ‰ у мужчин, 5,7 ‰ у женщин [11, 12].

При этом различия между самыми высокими и низкими IR_{ST} составляли у мужчин 1130 раз (Бразилия, Гояния и Хорватия), у женщин 2052 раза (Бразилия, Гояния и Хорватия).

В России по данным издания «Злокачественные новообразования в России в 2013 г.» общее число вновь зарегистрированных случаев заболевания составило 66 138, при этом IR_{ST} был равен 25,14‰.

В структуре онкологической заболеваемости населения РФ в 2013 г. РК у обоих полов занимал 1-е место (12,3%), в том числе 3-е место у мужчин и 2-е – у женщин. В последние 10 лет отмечается статистически значимая тенденция к росту заболеваемости при среднегодовых темпах прироста показателей 14,34% у обоих полов: 10,2% у мужчин и 16,9% у женщин.

Заболеваемость РК была наибольшей у жителей Южного (32,11 ‰, темп прироста 4,09%), Приволжского (27,54‰, темп прироста 0,5%), Сибирского (26,69‰, темп прироста 2,1%) и Дальневосточного (26,43‰, темп прироста 2,5%) федеральных округов [3, 7].

Наименьшая заболеваемость регистрировалась у жителей Центрального (22,51‰) и Северо-западного (19,37‰) федеральных округов [3, 7].

Среди субъектов Федерации наибольшая заболеваемость регистрировалась в Самарской области (44,68‰), Краснодарском крае (41,03%), Республике Чечня (39,74‰), Оренбургской области (37,19 ‰), республиках Мордовия (36,22‰) и Адыгея (36,07‰), Алтайском (35,49‰) и Хабаровском (35,46‰) краях. Наименьшая – в Чукотском автономном округе (5,41‰), республике Саха (Якутия) (8,59‰), республиках Ингушетия (11,37‰), Дагестан (11,62‰), Бурятия (12,69‰) [3, 7].

Наибольшая заболеваемость среди лиц мужского пола наблюдалась в Южном (34,84‰, темп прироста 3,9%), Приволжском (28,61‰, темп прироста 4,26%), Дальневосточном (27,31‰, темп прироста 0,77%) федеральных округах. Среди субъектов

Федерации наибольшая заболеваемость регистрировалась в Магаданской (56,1‰), Самарской (47,24‰) областях и Краснодарском крае (45,7‰) [3, 7]. Самые низкие IR_{St} регистрировались в Северо-западном (20,13‰, темп прироста 0,05%) и Центральном (23,95‰, темп прироста 4,92%) федеральных округах. Среди субъектов Федерации заболеваемость была самой низкой в Чукотском автономном округе (6,73‰), Республике Саха (Якутия) (10,77‰), Республике Алтай (13,07‰).

Наибольшая заболеваемость среди женщин наблюдалась в Южном (30,81‰, темп прироста 5,25%), Приволжском (27,29‰, темп прироста 0,03%), Сибирском (27,07‰, темп прироста 1,73%), Дальневосточном (26,27‰, темп прироста 5,44%) федеральных округах. Среди субъектов Федерации наибольшая заболеваемость регистрировалась в Самарской области (43,88%), Краснодарском крае (38,5‰) и Республике Чечня (37,36‰) [3, 7]. Самые низкие IR_{St} регистрировались в Северо-западном (19,42‰, темп прироста 7,26%) и Центральном (22,14‰, темп прироста 1,36%) федеральных округах. Среди субъектов Федерации заболеваемость была самой низкой в Чукотском автономном округе (4,07‰), Республике Саха (Якутия) (6,92‰), Республике Ингушетия (9,22‰).

При этом различия между самыми высокими и низкими IR_{St} составили у мужчин 8,34 раза, у женщин 10,78 раз.

Таким образом, рак кожи, несмотря на невысокую летальность, вследствие высокой частоты опухоли и наблюдаемой тенденции к росту заболеваемости продолжает оставаться актуальной проблемой как в России, так и в большинстве развитых стран мира. Кроме того, часто наблюдаемый первично-множественный характер поражения кожи, упорное рецидивирование после проведенного лечения заставляют серьезно и внимательно относиться к данной патологии.

Список литературы

1. Айвазов А.Г. Совершенствование методов диагностики и лечения базально-клеточного рака кожи: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук / Тверь, 2002. — 122 с.
2. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Здоровье Украины. — 2004. — № 103. — С. 34–36.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2015. — 250 с.

4. Малишевская Н.П., Стародубов В.И., Малишевская Е.Г. Эпидемиологические и клиничко-морфологические особенности базальноклеточного рака кожи нетипичной локализации // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 2. – С. 9–11.
5. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики / М.: Высшая школа, 2001. — 170 с.
6. Хлебникова А.Н. Случай базально-клеточного рака кожи у девочки 15 лет // Материалы научно-практической конференции: Актуальные проблемы дерматоонкологии. М., 2002. — С. 138–139.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2013. —290 с.
8. Ahari S.S. Analysis of the relationships between esophageal cancer cases and climatic factors using a Geographic Information System (GIS): a case study of Ardabil province in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013. – Vol. 14. — № 3. – P. 2071–2077
9. Asilian A. Aggressive and neglected basal cell carcinoma. *Dermatologic Surgery* 2005; 11: 1468-71.
10. Basal and squamous cell skin cancer guideline. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Jenkintown, Pa. National Comprehensive Cancer Network, 2005.
11. Bogdanov-Berezovsky A., Cohen A., Glesinger R. [et al.] Clinical and pathologic findings in reexcision of incompletely excised basal cell carcinomas. *Annals of Plastic Surgery*. — 2001. — Vol. 47, № 3. — P. 299–302.
12. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X [Eds. D. Forman, F. Bray, D. H. Brewster, et al.]. IARC Scientific Publication. — № 164. — Lyon, 2014. — 1436.
13. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX [Eds by Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. etc]. IARC Scientific Publication. — № 160. — Lyon, 2007. — P. 961
14. Cobb, A.W., Miller S.J., Maloney. *Cutaneous Oncology*. — Oxford, 1998. — P. 51–60.
15. Cole C. Sunscreen Protection in the ultraviolet A region: how to measure the effectiveness. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*. — 2001. — Vol. 17. — P. 2–10.
16. De Roos K.P., Beljaards R.C. The Delphi panel in the economic evaluation of photodynamic therapy for actinic keratosis and basal cell carcinoma: poor results? *British Journal of Dermatology*. — 2007. — № 156 (6). — P. 1393
17. Ghetian C. B., Parrott R., Volkman J. E. [et al.] Cancer registry polices in the United States and Geographic information systems applications in comprehensive cancer control. *Health Policy*, 2008. — Vol. 87. — № 2. — P. 185–193

18. Giuffrida T.J., Jimenez G., Nour K. Histologic cure of basal cell carcinoma treated with cryosurgery. *Journal of American Academy of Dermatology*. — 2003. — Vol. 49. — № 3. — P. 483–486.
19. Guenther L.C., Barber, K., Searles, G.E., [et al.] Canadian Non-melanoma Skin Cancer Guidelines Committee. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 1: Introduction to the Guidelines. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. — 2015. — Vol. 19. № 3. doi: 10.1177/1203475415588652
20. Hayashida M.Z., Fernandes, V.M., Fernandes, D.R. [et al.] Epidemiology and clinical evolution of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: a single-center experience in São Paulo, Brazil. *International Journal of Dermatology*. — 2015. doi: 10.1111/ijd.12632.
21. Howley P.M., Pfister, H.J. Beta genus papillomaviruses and skin cancer. *Virology*. — 2015. — Vol. 479–480. № 290. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.004.
22. Kessel D. Luo Y. Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis. *Photochemistry and Photobiology*. 1998; Vol. 42. № 2: 89–95.
23. Keyghobadi, N., Rafiemanesh, H., Mohammadian-Hafshejani [et al.] Epidemiology and trend of cancers in the province of Kerman: southeast of Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Preventio* — 2015. — Vol 16. — № 4. — P. 13–16.
24. Leiter U., Eigentler, T., Garbe, C. Epidemiology of skin cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2014. — Vol. 810. — № 120. — P 40–43.
25. Raasch B.A., Buettner P.G., Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *British Journal of Dermatology*. — 2006. — Vol. 155. — № 2. — P. 401–408.
26. Rogers H.W., Weinstock, M.A., Feldman, S.R. [et al.] Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatology*. — 2015, doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1187
27. Rytkonen M.J. Not all maps are equal: GIS and spatial analysis in epidemiology. *International Journal of Circumpolar Health*. — 2004. — Vol. 63. — № 1. — P. 9–24.
28. Telfer N.R., Colver G.B., Morton C.A. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Dermatology Center, Salford Royal Hospitals NHS Foundation Trust – Manchester: Salford Royal Hospitals NHS Foundation Trust, 2012.*
29. Vine M.F. Environ Geographic information systems: their use in environmental epidemiological research [Text]. *Health Perspect*. — 1997. — Vol. 105, № 6. — P. 598–605.
30. Yakubu A., Mabogumje O.A. Skin cancer in Zaria, Nigeria. *Tropical Medicine*. — 1995. Vol. 25. — Suppl. 1. — P. 63–67.

Рецензенты:

Полежаев А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток;

Косых Н.Э., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом онкологии, ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск.