



THE COLLABORATIVE ON HEALTH AND THE ENVIRONMENT

WWW.HEALTHANDENVIRONMENT.ORG
info@healthandenvironment.org

BREAST CANCER

Рак груди: что нам известно

Рак груди является **наиболее распространенным видом рака у женщин в мире**, как в развитых, так и в развивающихся странах. В 1999 г., от рака груди умерло 467.000 женщин (1,7% от всех причин смерти у женщин).

Как можно видеть на диаграмме, **заболеваемость раком груди во многих странах растет**, хотя показатели смертности остаются постоянными, а в некоторых странах несколько снижаются.

В подавляющем большинстве случаев рака груди, **причины его возникновения мы пока объяснить не можем**.

Нам известно, что **небольшая часть случаев заболевания связана с унаследованным геном**. Женщины с таким геном подвергаются гораздо более высокому риску рака груди. В то же время, нам известно, что у многих женщин без такого гена также развивается рак груди.

Одним из **наиболее достоверно установленных факторов риска заболевания раком груди в среднем возрасте или позднее является экспозиция по эстрогену в течение всей жизни**. Более высокий уровень эстрогена повышает риск развития рака груди. Это зависит от ряда факторов, включая уровни эстрогенов в период внутриутробного развития, от того, родила ли женщина ребенка и если "да", то когда (в раннем детородном возрасте или в позднем), от того, кормила ли она ребенка грудью, от времени начала менструаций, времени наступления менопаузы, от лишнего веса и т.д.

К другим рассматриваемым факторам риска относятся питание, алкоголь и растворители, радиация, электромагнитные поля, необычные световые циклы, курение и сажа.

Роль эстрогена в повышении риска рака груди приводит к вопросу о **возможном влиянии эстроген-подобных загрязнителей**. Доказательства такого влияния остаются неубедительными. Ранние исследования с относительно небольшими размерами выборки указывали на возможную связь между рядом хлорорганических соединений и риском рака груди. Более недавние исследования поставили некоторые из этих результатов под сомнение. А самые последние результаты указывают на связь между некоторыми эстроген-подобными веществами и риском рака груди (например, для диэтилстильбестрола и диоксина).

По мере дальнейшего развития этих работ, возникли дополнительные сложности.

Хотя они и ограничивают круг возможных объяснений на основе имеющихся данных, в то же время они четко указывают, в каком направлении следует проводить дальнейшие исследования.

Во-первых, **некоторые соединения**, которые считали эстроген-подобными (т.е. веществами, которые присоединяются к рецепторам эстрогена и активируют гены, реагирующие на эстрогены) **на самом деле являются антиандрогенными или даже антиэстрогенными** (блокирующими действие андрогенов и эстрогенов, соответственно). Именно так обстоит дело с ДДЕ (особенно стойкий метаболит ДДТ) и с наиболее стойкими ПХБ. Таким образом, на основе неверных предпосылок проводили целое поколение эпидемиологических исследований, в которых пытались определить роль эстроген-подобных хлорорганических соединений исходя из того, что сам эстроген повышает риск развития рака груди. Такие исследования продолжаются и до сих пор, например Проект исследования рака груди на Лонг Айленде. Если исходить из более поздних представлений о гормональной активности ДДЕ, то нам не следует ожидать, что ДДЕ будет связан с повышением риска развития рака груди. Сам ДДТ - это другой случай, поскольку он является истинным эстроген-подобным веществом.

Это приводит ко второй сложности. Большинство исследований проводили, когда диагностировали рак груди (или даже позднее). [Это является одной из причин повышенного внимания к ДДЕ: в организме ДДТ превращается в несколько продуктов разложения, один из которых (п,п'-ДДЕ) отличается особой стойкостью.] **В то же время, исследования на лабораторных животных и эпидемиологические исследования женщин все более убедительно указывают, что клеточные процессы, приводящие к возникновению рака груди, происходят за десятилетия до возможного выявления этого заболевания.** Крайне маловероятно, что химический анализ через несколько десятилетий сможет достоверно или даже примерно определить условия, в которых происходили эти процессы. Это тем более справедливо, если учесть, что помимо стойких эстроген-подобных соединений, таких как дильдрин, существуют еще и нестойкие, такие как бисфенол А.

Третьей сложностью является то, что все эти химические вещества присутствуют в виде смесей. Наличие смесей резко ограничивает возможности эпидемиологических исследований по установлению связи между экспозицией и заболеванием. Может существовать реальная связь, но она будет маскироваться из-за присутствия десятков, если не сотен различных химических соединений.

Что означают эти сложности для дальнейших исследований? Во-первых, особое внимание необходимо будет уделять исследованиям, в которых анализируют экспозицию по химическим веществам в критически важные периоды развития молочной железы (особенно в период внутриутробного развития и в период полового созревания) и изучают взаимосвязь между такой экспозицией и риском развития рака груди впоследствии. Во-вторых, по меньшей мере в связи с "гипотезой эстроген-подобных загрязнителей", следует сконцентрировать исследования на тех веществах, которые являются настоящими эстроген-подобными соединениями. В-третьих, в эпидемиологических исследованиях связи между эстроген-подобными загрязнителями и риском рака груди необходимо расширить круг рассматриваемых веществ и помимо традиционно изучаемых стойких хлорорганических соединений учитывать еще и нестойкие, такие как бисфенол А. И наконец, остро необходимы новые методы в эпидемиологии, чтобы разрешить проблему, связанную с исследованием смесей.

Что мы получаем в результате? Современные научные данные не дают однозначных

доказательств, что загрязнители связаны с возникновением рака груди. Тем не менее, существуют подозрения, что их участие весьма вероятно, если исходить из результатов экспериментов на животных, знаний о фундаментальных биологических механизмах и тщательно спланированных эпидемиологических исследований.

Сейчас появляются более убедительные доказательства такой связи, по мере того, как исследования становятся более совершенными и в них используются методы, позволяющие устранить отмеченные выше сложности. Меньшего доверия заслуживают исследования, в которых эти сложности игнорируются, что повышает опасность ситуации, которую статистики называют "ложноотрицательным результатом" - когда реально существующая статистическая зависимость на обнаруживается.

Последняя редакция: 20 октября 2002 г.

Рак груди и окружающая среда

**Джина М. Соломон, доктор медицины, магистр здравоохранения
Медицинская школа Калифорнийского университета (Сан-Франциско), Natural Resources Defense Council**

Последняя редакция: апрель 2003 г.

Заболевание

Рак груди - это весьма распространенное заболевание и он становится все более серьезной проблемой для женщин в США и во многих других промышленно развитых странах. На долю рака груди приходится один из четырех случаев новых диагностируемых злокачественных опухолей у женщин и при сохранении нынешнего уровня заболеваемости, рак груди может развиться у каждая восьмой женщины в США в течение жизни ([Kelsey and Bernstein 1996](#)). Рак груди уступает только раку легких по числу связанных с раком смертей среди женщин. Примерно каждая третья женщина с раком груди умирает от этого заболевания. Хотя 99% случаев рака груди наблюдается у женщин, но этот вид рака встречается также и у мужчин, причем у мужчин показатели смертности намного выше ([de los Santos and Buchholz 2000](#)).

Эпидемиология рака груди: распространенность и тенденции

Уровень заболеваемости (этот показатель отражает среднегодовое количество новых случаев заболевания) продолжает увеличиваться в течение пятидесяти лет, с особенно резким увеличением в 1980-е годы и с некоторым снижением темпов роста в 1990-е годы ([Kelsey and Bernstein 1996](#)). В целом, заболеваемость повышается в среднем на 1-2% в год. Хотя некоторые ученые утверждают, что этот рост связан с ранней диагностикой благодаря применению маммографии, многие исследователи считают, что наблюдается реальный рост, поскольку нельзя предполагать, что ранняя диагностика рака могла бы привести к устойчивому долгосрочному увеличению случаев заболевания, включая наблюдаемое повышение числа случаев рака груди у молодых женщин.

Рак груди - это болезнь промышленно развитых вестернизированных стран. Исторически уровень заболеваемости был наивысшим в США и странах Западной Европы и низким в странах Азии и Африки. Но в последние годы уровни заболеваемости резко увеличились в некоторых странах, которые ранее считались странами невысокого риска, таких как Япония

и некоторые страны Восточной Европы. Когда отдельные люди эмигрируют из страны с низким риском рака груди в страны высокого риска, для них риск заболевания раком груди повышается. Уже во втором поколении риск заболевания раком груди для детей иммигрантов сравнивается с риском для остального населения США ([Kelsey and Horn-Ross 1993](#)).

Заболеваемость раком груди у черных женщин в США ниже по сравнению с белыми, но при этом наблюдается парадоксально более высокая заболеваемость среди черных женщин предменопаузной возрастной группы. У черных женщин рак груди протекает в гораздо более острой форме. Рак груди с образованием метастазов встречается среди черных женщин в два раза чаще, а показатель выживания в течение 5 лет составляет около 60% (по сравнению с примерно 80% среди белых женщин.) Существуют две основные теории для объяснения этих различий. Более тяжелые последствия среди афроамериканских женщин могут быть связаны с более низким уровнем доступа к медицинской помощи, что приводит к диагностированию рака груди на более поздней стадии. Эта теория несколько ослабляется тем фактом, что у афроамериканских женщин наблюдается более низкий уровень выживания по сравнению с белыми женщинами на одной и той же стадии развития заболевания. Другие ученые указывают, что существуют трудно уловимые, но важные различия в протекании рака груди у черных и у белых женщин, причем у первых выше вероятность возникновения опухолей, которые с трудом поддаются лечению. ([Chen et al. 1994](#)) Например, у черных женщин выше вероятность развития опухолей негативного эстроген-рецепторного типа ([Gordon 1995](#)). Такие опухоли труднее лечить и они развиваются более агрессивно. К сожалению, некоторые исследования были посвящены исключительно причинам возникновения рака груди у афроамериканских женщин, так что они дают мало информации, которая могла бы помочь понять причины более тяжелых последствий рака груди для этой группы. Ситуацию еще больше усложняет тот факт, что среди черных мужчин рак груди наблюдается чаще чем среди белых ([Meguerditchian et al. 2002](#)).

Причины рака груди: что нам известно?

Известно лишь несколько причин рака груди, хотя отмечают ряд факторов, для которых установлена связь с повышением риска развития этого заболевания ([Sasco 2001](#)). Одним из известных причин рака груди является такой экологический фактор как ионизирующее излучение. Кроме того, интенсивно проводились исследования других возможных экологических факторов риска для развития рака груди, включая экспозицию по пестицидам, пассивное курение, загрязнители воздуха и эстроген-подобные вещества, присутствующие в окружающей среде. Несмотря на ряд прекрасных эпидемиологических исследований, научные работы по изучению связи между экологическими токсикантами и раком груди крайне противоречивы и не дают четкой и последовательной картины.

Особенно противоречивый характер исследований рака груди может объясняться несколькими причинами. Рак груди является многофакторным заболеванием, а это означает, что на развитие индивидуального случая заболевания влияют различные генетические и экологические факторы, а также образ жизни. Это затрудняет определение какого-либо индивидуального фактора экспозиции из множества возможных факторов, который можно было бы четко связать с заболеванием. Генетические и экологические факторы также могут взаимодействовать между собой, в результате чего некоторые женщины могут оказаться более чувствительными к действию экологических токсикантов. Если исследователи не знают, как отделить более уязвимых женщин от менее уязвимых, исследования могут приводить к противоречивым результатам. Кроме того, для рака груди

характерен очень длительный латентный период - между воздействием факторов риска и конечным проявлением заболевания может пройти несколько десятков лет. Некоторые исследователи полагают, что изменения, происходящие в развивающейся молочной железе в пренатальный период или в детском возрасте, могут создавать предрасположенность к развитию рака груди через несколько десятков лет ([Trichopoulos 1990](#)). Очень трудно определить факт экспозиции на раннем этапе жизни, когда в большинстве исследований опрос или оценку возможной экспозиции проводят для взрослых женщин.

Хотя в исследованиях рака груди генетическим вопросам уделялось значительное внимание, было установлено, что мутации известных генов, повышающие риск возникновения рака груди (BRCA1 и BRCA2), наблюдаются лишь в менее чем 10% случаев заболевания ([Nicoletto et al. 2001](#)). В исследовании на близнецах, в котором сравнивали риск развития рака у идентичных и двуяйцовых близнецов, оценивали относительное значение генетических и экологических факторов. В этом исследовании было установлено, что 27% случаев рака груди можно объяснить наследственными генетическими факторами. Разброс данных для возможных генетических факторов риска рака груди в этом исследовании были весьма значительным - от 4 до 41% ([Lichtenstein et al. 2000](#)). Это оставляет значительную долю случаев рака груди (возможно, две трети или более), которые нельзя объяснить наследственными генетическими факторами.

К известным факторам, которые связаны с повышением риска развития рака груди относятся: ранний возраст менархе (первый менструальный цикл), поздний возраст менопаузы, более короткие менструальные циклы, поздний возраст первой полной беременности, меньшее число детей, не кормление грудью и лишний вес после менопаузы ([Key et al. 2001](#)). Большинство исследователей объединяют эти факторы риска в рамках теории, которая связывает повышение риска рака груди с более длительной и более высокоуровневой экспозицией по гормону эстрогену, а возможно также и по прогестерону ([Davis et al. 1997](#)). Эта теория представляется обоснованной поскольку известно, что многие виды опухолевых клеток при раке груди размножаются при воздействии эстрогена. Менструальный цикл приводит к тому, что женщина ежемесячно проходит так называемую лютеальную (предменструальную) фазу, характеризующуюся высокими уровнями эстрогена и прогестерона в организме. Таким образом, при каждом менструальном цикле молочная железа подвергается воздействию высоких концентраций гормонов, которые могут способствовать росту раковой опухоли. Такой фактор риска как ожирение после менопаузы также укладывается в эстрогенную гипотезу. Жировые клетки превращают выделяемые надпочечниками андрогены в эстрогены. Было также показано, что заместительная гормональная терапия приводит к повышению риска рака груди на 25 - 50% через 5 лет лечения, как и можно было бы предполагать исходя из связи между раком груди, эстрогеном и прогестероном ([Writing Group 2002](#)).

Было показано, что пренатальная экспозиция по синтетическому эстрогену диэтилстильбестеролу (ДЭС), препарату, который широко применялся в 1950-е - 1960-е годы, повышает риск развития рака груди в 2,5 раза, что свидетельствует, что пренатальная экспозиция по эстрогенам может создавать предрасположенность к раку груди через несколько десятков лет ([Palmer et al. 2002](#)). Гипотеза о пренатальной экспозиции по эстрогенам подтверждается и различными другими данными, включая более высокий риск рака груди у близнецов и женщин с высоким весом при рождении. И беременность близнецами и более высокий вес при рождении связывают с более высокими уровнями эстрогенов у беременной женщины ([Potischman and Troisi 1999](#)). Помимо рассматриваемых выше эстрогенных эффектов, беременность и кормление грудью приводят к завершению развития молочной железы. До наступления беременности клетки млечных протоков и

секретирующие структуры остаются недоразвитыми, а недоразвитые клетки более восприимчивы к раковым изменениям по сравнению с полностью сформировавшимися. Дополнительным аргументом в пользу эстрогенной гипотезы является тот факт, что более высокий уровень эстрогенов связывают с развитием рака груди у мужчин ([Meguerditchian et al. 2002](#)).

Некоторые исследователи отмечают, что в настоящее время признаки полового созревания у девочек наблюдаются в более раннем возрасте чем это было ранее ([Herman-Giddens et al. 1997](#)). Если менструальный цикл начинается в более раннем возрасте, то вероятность развития рака груди должна увеличиваться, поскольку раннее менархе является установленным фактором риска для рака груди. Причины возможного снижения возраста полового созревания у девочек остаются неясными. Исследователи предлагали различные гипотезы - от факторов, связанных с питанием и до экспозиции по эстроген-подобным веществам в косметике и в окружающей среде.

Питание

Гораздо более высокая частота рака груди в вестернизированных странах привела к изучению характера питания в различных регионах. Иммигранты, прибывающие в США и в другие западные страны, часто резко изменяют характер питания в одном поколении. Такие изменения могут вносить свой вклад в резкий рост частоты случаев рака груди при эмиграции в США из стран низкого риска. Традиционный рацион во многих странах Азии и Африки включает небольшое количество жиров и преимущественно сложные углеводы. При сравнении с женщинами, которые пользуются традиционным питанием, женщины, следующие западной модели питания, демонстрируют качественные и количественные изменения в уровнях гормонов. Женщины, потребляющие высокое количество жиров и белков, а также в основном простые углеводы, имеют более высокие уровни половых гормонов в крови, у них эстрогены в меньшей степени выводятся с калом и кроме того, у них наблюдается пониженный уровень белка, связывающего половые гормоны ([Adlercreutz 1990](#)). Этот белок связывает эстроген, временно переводя его в неактивную форму. Было показано также, что большое количество волокон в пище приводит к усилению выделения эстрогена и его метаболитов с калом, что приводит к сокращению его уровня в крови ([Adlercreutz 1990](#)).

Традиционная азиатская пища также включает большое количество природных эстрогенов, которые называют фитоэстрогенами. Эти малоактивные эстрогены, которые встречаются в сое, орехах и неочищенных зерновых, привлекли к себе внимание исследователей, изучающих рак груди ([Bradlow and Sepkovic 2002](#)). В зрелом или подростковом возрасте фитоэстрогены могут модулировать действие эндогенных эстрогенов в организме женщины. Фитоэстрогены могут также повышать уровень связывающего эстроген белка и могут воздействовать на гиполактаму и гипофиз, которые посылают сигнал, вызывающий снижение выработки эстрогенов в яичниках ([Adlercreutz 2002](#)). В то же время, исследования на лабораторных животных и для человека не смогли доказать, что фитоэстрогены могут защищать от возникновения рака груди ([Adlercreutz 2002](#)). Воздействие же фитоэстрогенов на плод может приводить к явным негативным последствиям. В исследованиях на грызунах было установлено, что краткосрочная экспозиция по фитоэстрогенам в критически уязвимые периоды внутриутробного развития может вызывать рак ([Newbold et al. 2001](#)).

Экспозиция по экологическим факторам

Ионизирующее излучение, алкоголь и синтетические эстрогены относятся к известным причинам возникновения рака груди. Проводились исследования и многих других экологических факторов, которые считались возможными канцерогенами и связывались с раком груди, но полученные к настоящему времени данные являются противоречивыми и неоднозначными. В нескольких исследованиях было показана связь между раком груди и такими факторами как электромагнитные поля и ночной свет. Большое число исследований было посвящено отдельным пестицидам (включая ДДТ и дильдрин), а также полихлорированным бифенилам. Данные по связи между этими химическими веществами и раком груди у человека противоречивы. Поскольку известно, что эстрогены способствуют развитию рака груди, то особые основания для беспокойства вызывает тот факт, что различные пестициды и химические вещества, присутствующие в пластике, косметике и продуктах питания, могут имитировать действие эстрогена. Хотя исследование веществ, нарушающих эндокринные процессы, относятся к важным научным направлениям, их связь с раком груди у человека по большей части остается чисто гипотетической, за исключением эстрогенных препаратов (таких как диэтилстильбестрол - ДЭС), заместительной гормональной терапии и (возможно) такого пестицида как дильдрин. Для лабораторных крыс и мышей было установлено, что многочисленные распространенные химические загрязнители могут вызывать опухоли молочных желез. Воздействие на человека изучали лишь для нескольких из этих веществ и это направление остается перспективным для дальнейших исследований. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), встречающиеся в саже и дыме, являются установленными канцерогенами и их связывали с опухолями молочной железы у животных. В ряде исследований была установлена связь между экспозицией по ПАУ и раком груди у человека. Ниже все эти вопросы рассматриваются более подробно.

Ионизирующая радиация, электромагнитные поля и ночной свет:

Ионизирующее излучение (например, рентгеновские лучи, излучение при взрыве атомной бомбы и излучение радиоактивных веществ) является установленной причиной рака груди у человека. Повышенный риск развития рака груди наблюдается у выживших при взрывах атомных бомб в Японии, а также у женщин, которые подвергались терапии с интенсивным облучением грудной клетки ([John and Kelsey 1993](#)). Исследования радиационных эффектов четко продемонстрировали важность времени экспозиции по канцерогену. Радиационная экспозиция после 40 лет оказывает минимальное влияние на риск развития рака груди, в то время как облучение в возрасте до 20 лет создает весьма значительный риск (в некоторых исследованиях отмечали увеличение риска до 9 раз) ([Tokunaga et al. 1987](#)). Такое повышение риска проявляется через 10-15 лет после экспозиции и сохраняется в течение всей жизни ([John and Kelsey 1993](#)). Как представляется, молочная железа более чувствительна к действию радиации до первой беременности - эти результаты соответствуют теории, что при беременности происходит завершение развития млечных протоков и что лактация повышает устойчивость клеток к раковому перерождению.

Электромагнитные поля - это неионизирующее излучение электрогенераторов, линий электропередач и некоторых электрических приборов. Поскольку такое излучение не проникает в организм человека на большую глубину, ранее его обычно считали безопасным. В последнее время это стало вызывать сомнения, когда в исследованиях была показана связь между электромагнитными полями и лейкемией у детей. Некоторые исследователи предложили гипотезу, что электромагнитные поля действуют аналогично дневному свету, вызывая изменения в суточном цикле изменения уровня гормона

мелатонина. Мелатонин выделяется в ночное время расположенной в мозгу шишковидной железой (эпифиз). Похоже, что этот гормон модулирует уровень эстрогена и обладает противораковым эффектом. В некоторых исследованиях указывали на повышение риска рака груди у мужчин среди электриков, телефонистов и работников электростанций (до 6 раз), но другие масштабные и тщательно спланированные исследования не подтвердили такой связи ([Ahlbom et al. 2001](#)). Поскольку рак груди у мужчин встречается крайне редко, лишь в нескольких исследованиях был достигнут порог статистической значимости для выявления или подтверждения такого небольшого дополнительного риска. Исследования связи рака груди у женщин с профессиональной экспозицией по электромагнитным полям (ЭМП) ограничивает малое число женщин с высоким уровнем экспозиции. Исследование влияния бытовых ЭМП на риск развития рака груди по большей части давали негативные результаты, но в некоторых из них указывали на небольшое повышение риска среди молодых женщин ([Ahlbom et al. 2001](#)). Сейчас проводится несколько масштабных исследований по влиянию ЭМП на рак груди и они должны внести больше ясности в этот вопрос.

Поскольку выделение мелатонина происходит в ночное время и прекращается под действием света, начали проводить целенаправленные исследования женщин, которые подвергаются воздействию света в ночное время ([Poole 2002](#)). Исследования медсестер позволили установить связь между посменной работой и раком груди ([Schernhammer et al. 2001](#)). Отмечалось, что риск рака груди немного (но статистически значимо) увеличивается с увеличением частоты и продолжительности работы в середине ночи в течение 10 лет до его диагностирования. Регулярная работа в ночную смену связывается с повышением риска развития рака груди на 60% ([Davis et al. 2001](#)). Исследования, в которых изучали влияние освещения в спальне, дали не столь впечатляющие результаты, было установлено лишь небольшое повышение возможного риска для женщин, которые спали в наиболее ярко освещенных спальнях ([Schernhammer et al. 2001](#)).

Хлорорганические пестициды, ПХБ и диоксины:

Десятки исследований были посвящены изучению возможной связи между раком груди и экспозицией та таким пестицидам как ДДТ и дильдрин, а также по полихлорированным бифенилам (ПХБ) и диоксинам. В конце 1970-х годов ДДТ и дильдрин запретили в США и во многих других странах. Эти химические вещества накапливаются в жировых тканях, в том числе в жировых тканях груди и могут сохраняться там в течение десятилетий. ПХБ также относятся к стойким веществам и накапливаются в жировых тканях. Многие годы эти вещества использовали в качестве диэлектрических жидкостей, как антипирены и промышленные смазочные масла, но их применение было запрещено примерно в то же время что и ДДТ. Диоксины, такие как 2,3,7,8-тетрахлордibenзодиоксин, являются побочными продуктами многих промышленных процессов и сжигания.

Было установлено, что ДДТ, дильдрин и некоторые ПХБ имитируют эстроген и могут вызывать рост клеток опухолей молочной железы *in vitro* и у лабораторных крыс ([Shekhar et al. 1997](#)). Любопытно, что ДДЕ (метаболит ДДТ) является не эстрогеном, а антиандрогеном (он блокирует мужские половые гормоны, такие как тестостерон). В некоторых небольших исследованиях, которые проводились в 1980-е годы, отмечали высокие уровни ДДЕ в жировых тканях груди у больных раком женщин. Эти результаты привели к проведению большого числа исследований для установления связи между риском рака груди и уровнями хлорорганических соединений в крови и жировых тканях груди. В большинстве более поздних и более масштабных исследований не было установлено связи между раком груди и уровнями ДДЕ или ПХБ ([Laden et al. 2001](#);

[Gammon et al. 2002](#)). В то же время, опубликованные источники представляют собой удручающую мозаичную картину позитивных и негативных результатов, без каких-либо четких объяснений для столь серьезных различий ([Snedeker 2001](#)). Исследователи предложили немало возможных причин для объяснения этих противоречивых результатов. Некоторые из этих теорий видят причину в различных аналитических методах, которые использовались при проведении исследований, в том, что женщины могли первоначально подвергаться экспозиции по эстрогенному ДДТ при его непосредственном применении или же только по ДДЕ в пищевых продуктах, или же в том, что ДДЕ играет роль маркера другого неизвестного вещества, которое может быть связано с раком груди.

В одном исследовании, которое проводили в Калифорнии, указывают, что в случае ДДТ важную роль могут играть расовые различия. В этом исследовании не было установлено связи между ДДЕ и раком груди у белых женщин, а для женщин азиатского происхождения была установлена обратная зависимость. В противоположность этому, у черных женщин были обнаружены гораздо более высокие уровни ДДЕ в организме по сравнению с белыми и была установлена связь между уровнями ДДЕ и раком груди ([Krieger et al. 1994](#)). Такие расовые различия сохранялись даже тогда, когда исследователи учли влияние многих других факторов, включая возраст, социально-экономический статус, предыдущие беременности, место рождения и т.д. Во многих исследованиях постоянно обнаруживали более высокие уровни ДДЕ в организме у черных женщин по сравнению с белыми, но других исследований для подтверждения связи между ДДЕ и раком груди у черных женщин не проводилось.

Не исключено, что некоторые женщины генетически более уязвимы к действию хлорорганических соединений и поэтому могут подвергаться большему риску развития рака груди после экспозиции, в то время как другие менее подвержены такому риску ([Wolff and Weston 1997](#)). Такие различия могли бы объяснить противоречивые результаты различных исследований, но такие факторы восприимчивости (если они существуют) до сих пор определены не были. Кроме того, как и в случае радиации, критически важную роль может играть время экспозиции. Исследования, в которых определяют уровни хлорорганических соединений в организме у женщин среднего возраста, возможно неадекватно отражают их экспозицию в детстве. В одном исследовании эту проблему обошли - исследовали образцы крови, которые отбирались у 262 женщин в Калифорнии в период 1959 - 1967 гг., причем у половины из этих женщин был обнаружен рак груди. Во время отбора проб средний возраст этих женщин составлял 26 лет. В этом исследовании была установлена явная, статистически значимая связь между раком груди и более высокими уровнями ДДТ, но только среди женщин, которые подверглись экспозиции по ДДТ до достижения ими 15 лет. Кроме того, исследователи установили отрицательную связь между раком груди и уровнями ДДЕ, что указывает как на важность времени экспозиции, так и на серьезные различия между ДДТ и ДДЕ ([Cohn et al. 2002](#)).

Недостающим звеном в некоторых исследованиях влияния ПХБ и ДДЕ на риск рака груди может оказаться пестицид дильдрин, концентрации которого в этих исследованиях не измерялись. В двух датских исследованиях была установлена статистически значимая связь между дильдрином и риском развития рака груди, включая более агрессивный характер заболевания и более низкий уровень выживания у женщин с более высокими концентрациями дильдрин в организме ([Hoyer et al. 1998](#); [Hoyer et al. 2000](#)). Эти исследования были тщательно спланированы и, как представляется, дают надежные результаты. В то же время, в рамках масштабного исследования рака груди на Лонг-Айленде (Нью-Йорк) не было установлено какой-либо связи между уровнями дильдрин в крови и риском рака груди ([Gammon et al. 2002b](#)). В целом, ситуация с влиянием

хлорорганических соединений на риск рака груди противоречива. Результаты исследований влияния ДДЕ в случае черных женщин, экспозиции по ДДТ в раннем возрасте и датские исследования по влиянию дильдрина явно требуют проведения дальнейших исследований.

Известно, что диоксин вызывает рак различных органов у человека и у животных. В то же время диоксин является антиэстрогенным соединением, что дает некоторым исследователям основания считать, что он едва ли будет способствовать развитию рака груди. Такие противоречивые свойства диоксина могут объяснять тот факт, что в некоторых исследованиях была установлена связь между этим веществом и раком груди, а в других исследованиях связь между экспозицией и риском рака груди не обнаруживалась. В первоначальных исследованиях в случае женщин, подвергавшихся экспозиции по диоксину при промышленной аварии в Севезо (Италия) повышения риска рака груди установлено не было, но в последующих исследованиях этой группы женщин, которое включало определение уровней диоксина в организме, было обнаружено повышение риска рака груди вдвое, причем этот повышенный риск начал проявляться через двадцать лет после аварии ([Warner et al. 2002](#)). Важные исследования на лабораторных животных указывают, что критически важную роль может играть время экспозиции по диоксину. При пренатальном воздействии малых доз диоксина на крыс и при экспозиции в раннем возрасте у них проявлялись изменения в развитии молочных желез, которые создавали предрасположенность к развитию рака ([Fenton et al. 2002](#)). Со временем эти изменения сохранялись и у таких крыс впоследствии повышалась вероятность развития опухолей ([Brown et al. 1998](#)).

Сажа и пассивное курение:

Известно, что присутствующие в саже и табачном дыме химические вещества могут вызывать опухоли молочной железы у лабораторных животных. К этим веществам относятся полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и ароматические амины. Большинство людей подвергаются экспозиции по ПАУ при контакте с табачным дымом, выхлопными газами дизельных двигателей и с загрязненным воздухом, а одновременная экспозиция по ПАУ и ароматическим аминам связана с остаточными количествами этих веществ в копченном мясе, мясе, приготовленном на гриле или на углях. ПАУ относятся к мощным мутагенам (они присоединяются к ДНК и вызывают повреждение хромосом), они накапливаются в тканях груди и используются в экспериментах, чтобы вызывать образование опухолей молочной железы у лабораторных крыс. В ряде исследований была установлена связь между ПАУ и раком груди. В различных исследованиях указывалось на повышение риска развития рака груди при экспозиции по ПАУ (в диапазоне от 50% до пятикратного) ([Rundle et al. 2000](#); [Gammon et al. 2002a](#)). Эти исследования дают неоднозначные результаты, поскольку в них была установлена связь между риском рака груди и определяемыми уровнями аддуктов ПАУ-ДНК у женщин, но не было установлено значимой связи между употреблением приготовленного на гриле или на углях мяса и раком груди или же между экспозицией по загрязненному воздуху и раком груди. Аддукты ПАУ-ДНК являются биологическими маркерами повреждения хромосом под действием ПАУ. Исследователи высказали предположение, что у некоторых женщины может наблюдаться замедление процессов дезактивации и разложения ПАУ, что может приводить к образованию большего количества опасных аддуктов, в то время как у других, подвергавшихся экспозиции по ПАУ может образовываться меньше таких аддуктов и они не столь восприимчивы к канцерогенному воздействию этих химических веществ.

В исследованиях, посвященных экспозиции по табачному дыму, наблюдается любопытный парадокс. У курильщиков обычно не наблюдается повышенного риска рака груди, в то

время как пассивное курение, похоже, приводит с небольшим повышению риска рака груди (O'Connell *et al.* 1987; Khuder and Simon 2000). Существует несколько возможных объяснений этих неожиданных результатов (Morris and Seifter 1992). Внешний сигаретный дым содержит до 10 раз больше токсичных ПАУ и бензола по сравнению с дымом, прошедшим через фильтр. Также похоже, что курение оказывает анти-эстрогенный эффект, поскольку у курящих женщин часто наблюдается ранняя менопауза и более низкие уровни эстрогена. Некоторые содержащиеся в табачном дыме токсичные вещества, такие как цианид, могут инактивировать ферменты цитохрома р450, которые превращают ПАУ в более опасные формы. Эти факторы могли бы объяснить, почему риск развития рака груди, связанный с пассивным курением, находится на том же уровне или даже превышает риск, связанный с активным курением. Различные компоненты табачного дыма вызывают опухоли молочной железы у лабораторных животных. В одном обзоре отмечали 11 компонентов табачного дыма, для которых установлен канцерогенный эффект для молочной железы у лабораторных животных. Эти вещества включают: бенз[а]пирен, дибензо[а,л]пирен, 2-толуидин, 4-аминобифенил, 2-амино-3-метилимидазохиолин, 2-амино-1-метил-6-фенилимидазопиридин, бутадиен, изопрен, нитрометан, окись этилена и бензол (Hecht 2002).

В случае курильщиков свою роль может сыграть и генетически обусловленная предрасположенность. В детоксикации опасных веществ, таких как ПАУ, определенную роль играет группа ферментов, известных как N-ацетил трансфераза. У курящих женщин с определенным генетически обусловленным типом ферментной системы ("медленные ацетиляторы") риск развития рака груди повышается на 70%. В отличие от них, в случае противоположного генетически обусловленного типа ферментной системы ("быстрые ацетиляторы") риск развития рака груди увеличивается вдвое в случае пассивного курения (Chang-Claude *et al.* 2002). В случае ПАУ и других компонентов табачного дыма особую значительную роль может играть время экспозиции. Действие ПАУ напоминает действие радиации - они вызывают генетические мутации и могут спровоцировать раковые изменения в клетках. Скорее всего, экспозиция в раннем возрасте может оказывать наиболее значительный эффект, создавая предрасположенность к развитию рака груди. И действительно, исследования, в которых была установлена связь между курением и раком груди, были связаны с группой женщин, куривших в подростковом возрасте (Wolff *et al.* 1997). Таким образом, возможно, что экспозиция по табачному дыму, загрязненному воздуху, выхлопным газам дизельных двигателей, а также ПАУ, содержащиеся в копченном мясе, мясе приготовленном на гриле или на углях, могут представлять особую опасность для молодых девушек и подростков.

Алкоголь и растворители:

К органическим растворителям относятся спирты; ароматические растворители, такие как бензол и толуол, входящие в состав бензина, клеев или красок; и хлорсодержащие растворители, такие как перхлорэтилен, используемый при химической чистке или трихлорэтилен, являющийся распространенным загрязнителем питьевой воды. Эти химические вещества отличаются летучестью и легко поглощаются через легкие или через кожу. Они липофильны, но не накапливаются в организме в течение длительного времени. Уровни растворителей, определяемые в крови, моче или выдыхаемом воздухе, отражают экспозицию в течение нескольких предшествующих часов или дней. Изучение связи между раком груди и экспозицией по растворителям затруднено, поскольку они циркулируют в организме лишь в течение небольшого времени.

Этанол, компонент спиртных напитков, считается известным канцерогеном для рака груди

([Singletary and Gapstur 2001](#)). Было показано, что употребление двух или более стаканов вина в день повышает риск развития рака груди примерно на 50% ([Horn-Ross et al. 2002](#)). Алкоголь может приводить к повышению риска рака груди за счет повышения уровня эстрогенов и андрогенов или же при помощи других механизмов ([Davis et al. 1997](#)). Кроме того, алкоголизм часто сопровождается неадекватным питанием, что может повышать восприимчивость к действию канцерогенов.

Известно, что несколько растворителей вызывают образование опухолей молочной железы у лабораторных грызунов. К ним относятся бензол, 1,2-дибромэтан, 1,2-дихлорэтан, хлористый метилен, стирол, 1,2,3-трихлорпропан и хлорвинил ([Dunnick et al. 1995](#)). В нескольких исследованиях профессиональных заболеваний отмечалось повышение риска развития рака груди у женщин, чья работа связана с экспозицией по растворителям, хотя в большинстве таких исследований повышенного риска установлено не было ([Labreche and Goldberg 1997](#)). Эти исследования не были предназначены для изучения рака груди, в большинстве случаев они охватывали лишь несколько женщин и для оценки экспозиции в них использовали разбивку на группы по общим профессиональным показателям. Таким образом, данные по органическим растворителям и раку груди требуют повышенного внимания и дальнейших исследований.

Резюме Рак груди - это сложное, многофакторное заболевание, которое вызывается взаимодействием генетических и экологических факторов. Поскольку это заболевание широко распространено и уровень заболеваемости растет, важно выявить любые экологические факторы, которые могут способствовать развитию рака груди, чтобы можно было сократить экспозицию и предотвратить заболевание. Очевидно, что некоторые экологические факторы, такие как экспозиция по радиации и синтетическим эстрогенам, могут вызывать рак груди. Обширные исследования, посвященные другим возможным причинам, дали противоречивые и неоднозначные результаты, но позволили выявить ряд возможных факторов риска. Противоречивый характер имеющихся данных требует проведения дальнейших исследований, чтобы найти ответ на ряд ключевых спорных вопросов, а также требует превентивных мер, чтобы предотвратить устранимую экспозицию по экологическим факторам, которые могут быть связаны с раком груди.