

Научная статья

ВОЗРАСТ-АССОЦИРОВАННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ОЦЕНКА РИСКА И ЕГО ЭВОЛЮЦИЯ

В.М. Чигвинцев^{1, 2}, П.В. Трусов^{1, 2}

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Российская Федерация, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Российская Федерация, 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29

В исследовании разработана и параметризована феноменологическая математическая модель на основе системы эволюционных уравнений, предназначенная для количественной оценки влияния возраста на популяционный онкологический риск. Модель описывает динамику риска как функцию вероятности возникновения заболевания и его тяжести, используя ретроспективные популяционные данные. Для выделения фонового возраст-ассоциированного компонента, очищенного от влияния локальных канцерогенных факторов, использован 10-й перцентиль заболеваемости по административным территориям. Параметры уравнений оценивались методом наименьших квадратов.

Параметризация модели выявила значительную межнозологическую вариабельность ключевых параметров, отражающую специфику патогенеза различных типов опухолей. Анализ возрастной динамики структуры риска показал систематическое перераспределение вклада отдельных нозологий. Установлено прогрессирующее доминирование в структуре риска злокачественных новообразований органов пищеварения, которые к старшим возрастным группам становятся ведущей возраст-ассоциированной патологией. Параллельно наблюдается существенное снижение относительного вклада ряда нозологий, в том числе рака молочной железы.

Полученная картина возрастной эволюции онкологических рисков демонстрирует расхождение со сложившимися приоритетами в системе онкологической помощи, которые зачастую ориентированы на нозологии с высокой медианной заболеваемостью. Результаты моделирования указывают на необходимость смещения фокуса на патологии с наиболее интенсивным возрастным накоплением риска и летальности. К последним, в первую очередь, относятся опухоли пищеварительной системы, которые формируют основной вклад в возраст-ассоциированную онкологическую смертность, что не в полной мере учитывается в существующих подходах. Это подчеркивает необходимость адаптации профилактических и скрининговых стратегий с учетом биологически детерминированной структуры популяционного риска, смещающей акцент в сторону целевой геронтонкологии. Разработанная модель адекватно описывает возраст-ассоциированный канцерогенез и создает основу для оценки дополнительного риска от специфических эндо- и экзогенных воздействий и разработки целевых геронтонкологических стратегий.

Ключевые слова: онкологический риск, возрастная динамика, математическое моделирование, эволюционные уравнения, фоновый риск, тяжесть заболевания, нозологическая специфичность, канцерогенез, вероятность заболевания.

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями во всем мире, включая Российскую Федерацию [1], обуславливает актуальность разработки точных методов количественной оценки вероятности их возникновения [2]. Особое значение приобретает прогнозирование индивидуальных и популяционных онкологических рисков, необходимое для планирования профилактических мероприятий и оптимизации системы здравоохранения.

Ключевым аспектом оценки онкологических рисков является анализ фоновой возраст-ассоциированной компоненты [3]. Возраст остается одним из наиболее значимых факторов риска развития злокачественных новообразований, при этом количественная связь между старением и канцерогенезом требует дальнейшего изучения. Выделение фонового риска необходимо для последующей оценки и категорирования влияний различных канцерогенных факторов –

© Чигвинцев В.М., Трусов П.В., 2025

Чигвинцев Владимир Михайлович – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: cvm@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

Трусов Петр Валентинович – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов; заведующий кафедрой математического моделирования систем и процессов (e-mail: tpv@matmod.pstu.ac.ru; тел.: 8 (342) 239-16-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

как экзогенных (химические канцерогены, радиация), так и эндогенных (гормональные нарушения, хронические воспаления) [4].

Биологические предпосылки связи старения и канцерогенеза включают несколько фундаментальных механизмов. Накопление соматических мутаций с возрастом увеличивает вероятность злокачественной трансформации клеток [5]. Ослабление иммунного надзора, известное как иммуносенесценция, снижает эффективность элиминации опухолевых клеток [6]. Возрастные изменения микроокружения опухоли, включая хроническое воспаление и изменения во внеклеточном матриксе, создают благоприятные условия для прогрессии опухоли [7]. Эпигенетические изменения и укорочение теломер также вносят значительный вклад в возраст-ассоциированный канцерогенез [8]. Накопление повреждений ДНК и нарушение репарационных механизмов с возрастом дополнительно увеличивают онкологический риск [9].

Сложность и многокомпонентность процессов канцерогенеза обусловливают необходимость использования математических методов для их описания. Существующие подходы можно условно разделить на два больших класса в зависимости от уровня детализации описываемых биологических процессов.

К первому классу относятся феноменологические модели, или модели «черного ящика»¹. Эти подходы оперируют обобщенными, доступными для измерения параметрами на макроуровне, не углубляясь в описание внутренних механизмов. Классическим примером является модель Армитиджа – Долла, предполагающая многостадийный канцерогенез. Она хорошо описывает зависимость «доза – эффект» для отдельных канцерогенов, но не учитывает возрастную динамику спонтанного фонового риска [10].

Ко второму классу принадлежат механистические модели (модели «белого ящика»), направленные на прямое описание внутренних биологических процессов канцерогенеза. В эту группу входят стохастические модели, основанные на теории ветвящихся процессов, которые позволяют описывать динамику клеточных популяций. Однако их параметризация требует данных о кинетике клеточного обновления, часто недоступных в популяционных исследованиях [11]. Сюда же относятся современные многостадийные модели, включающие описание динамики стволовых клеток. Они предоставляют более точное биологически обоснованное описание канцерогенеза, но обладают высокой сложностью и требуют большого числа трудноизмеримых параметров [12].

В отличие от указанных подходов, использованная в настоящем исследовании модель на основе эволюционных уравнений занимает промежуточное по-

ложение. Будучи феноменологической на макроуровне, она, однако, позволяет одновременно описывать динамику как вероятности возникновения заболевания, так и его тяжести, используя доступные данные популяционных регистров. Такой подход обеспечивает баланс между адекватностью описания и возможностью практической параметризации модели.

Цель исследования – разработать и параметризовать систему эволюционных уравнений для оценки влияния возраста на популяционный риск онкологических заболеваний.

Материалы и методы. Исследование выполнено на основе ретроспективных данных популяционного онкологического канцер-регистра Пермского края. Анализу подлежали зарегистрированные случаи онкологических заболеваний за 16-летний период (2003–2018 гг.). Общий объем выборочной совокупности составил свыше 150 тысяч наблюдений. Из общего массива были выбраны 13 нозологических форм злокачественных новообразований. По каждому случаю была доступна следующая информация: возраст пациента на момент установления диагноза, территория проживания в разрезе одной из 47 территориальных единиц (30 административных районов и 17 городов краевого значения), а также исход заболевания (факт смерти). Нижняя граница возрастного диапазона исследования установлена на уровне 20 лет. Данное ограничение обусловлено тем, что в более молодых возрастных группах этиология онкологических заболеваний в значительной степени ассоциирована с врожденными генетическими аномалиями и наследственными синдромами, тогда как вклад собственно возраст-зависимых механизмов канцерогенеза, таких как кумулятивное накопление соматических мутаций и ослабление иммунного надзора, становится статистически значимым именно в постпубертатном периоде. Верхняя возрастная граница анализа ограничена 70 годами. Это связано с редукцией репрезентативности данных в старших возрастных группах, вызванной как объективной редкостью событий в когортах долгожителей, так и потенциальными артефактами учета (сопутствующая патология, затрудняющая верификацию основного диагноза), что может приводить к нестабильным оценкам параметров модели.

Введем ключевое для данного исследования понятие онкологического риска как функции, связывающей вероятность развития заболевания с мерой его тяжести. Общая формула вычисления возрастного риска *i*-го онкологического заболевания может быть записана в виде:

$$R_i(t) = p_i(t) \cdot g_i(t), \quad (1)$$

где $R_i(t)$ – риск *i*-го онкологического заболевания в возрасте t (лет);

¹ Введение в математическое моделирование: уч. пособие / В.Н. Ашихмин, М.Б. Гитман, И.Э. Келлер, О.Б. Наймарк, В.Ю. Столбов, П.В. Трусов, П.Г. Фрик. – М.: Логос, 2004. – 439 с.

$p_i(t)$ – вероятность возникновения i -го онкологического заболевания в возрасте t (лет);

$g_i(t)$ – показатель тяжести i -го онкологического заболевания в возрасте t (лет).

Дифференциальное уравнение возрастной динамики вероятности заболевания можно определить с помощью следующего уравнения:

$$\frac{dp_i(t)}{dt} = \alpha_i \cdot p_i(t), \quad (2)$$

где $p_i(t)$ – вероятность i -го онкологического заболевания в возрасте t (лет); α_i – коэффициент возрастного фонового накопления вероятности i -го онкологического заболевания на популяционном уровне в год.

Несмотря на наличие аналитического решения, уравнение (2) может быть представлено в рекуррентном виде, удобном для численной реализации модели и прямой подгонки параметров к дискретным эпидемиологическим данным:

$$p_i(t+1) = p_i(t) + \alpha_i \cdot p_i(t), \quad (3)$$

где $p_i(t+1)$ – вероятность i -го онкологического заболевания в возрасте $t+1$ (лет);

$p_i(t)$ – вероятность i -го онкологического заболевания в возрасте t (лет);

α_i – коэффициент возрастного фонового накопления вероятности i -го онкологического заболевания на популяционном уровне в год.

Идентификация параметров $p_i(t=20)$ и α_i выполнена на основе данных о заболеваемости по всем административным территориям и возрастным группам (с шагом 5 лет). Для исключения влияния спектра канцерогенных факторов в каждой возрастной группе выделен 10-й перцентиль.

Определение 10-го перцентиля в качестве репрезентативного уровня для оценки фонового онкологического риска основано на необходимости решения двух взаимосвязанных методологических проблем. При использовании повышенных значений перцентиля (квантилей выше 50 %) происходит включение в анализ территорий с выраженным влиянием локальных канцерогенных факторов, таких как промышленное загрязнение или региональные экологические особенности. В данной ситуации модель перестает отражать фоновую возрастную динамику, начиная описывать комбинированный эффект геронтологических процессов и экзогенных воздействий, что искаивает оценку собственно возраст-ассоциированного компонента риска. Параллельно существует проблема использования заниженных перцентилей (1–5 %), статистическая несостоятельность которых проявляется в условиях редких событий, характерных для онкологической заболеваемости в младших возрастных когортах.

При анализе малых территориальных единиц это приводит к включению в модель возрастных когорт с нулевой заболеваемостью, что делает невозможным параметризацию эволюционных уравнений. 10-й перцентиль представляет собой сбалансированное методологическое решение, позволяющее одновременно элиминировать влияние локальных канцерогенных факторов и сохранить репрезентативность данных для всех анализируемых возрастных групп.

Подбор параметров осуществлен методом наименьших квадратов, обеспечивающим наилучшее соответствие модели наблюдаемому распределению данных. В качестве иллюстрации примененного метода на рис. 1 представлена возрастная динамика вероятности онкологических заболеваний органов дыхания и грудной клетки по всем административным территориям Пермского края. На графике визуализирован значительный пространственный разброс траекторий, а выделенная линия 10-го перцентиля демонстрирует репрезентативный уровень фонового риска, очищенного от влияния локальных канцерогенных факторов.

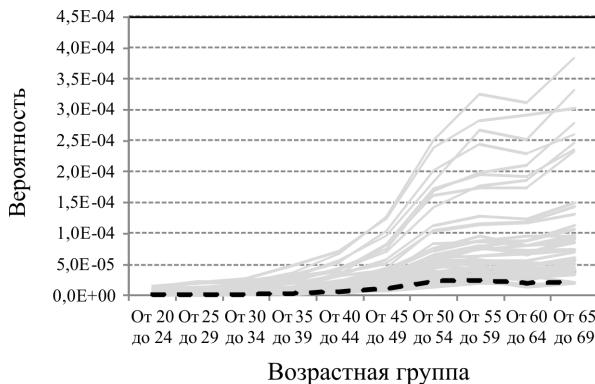


Рис. 1. Возрастная динамика вероятности онкологических заболеваний органов дыхания и грудной клетки по территориям Пермского края за 15-летний период с выделением 10%-ного перцентиля

Наблюдаемый на рис. 1 пространственный разброс возрастных профилей вероятности онкологических заболеваний между административными территориями является мультифакторным феноменом, обусловленным комплексным влиянием экзогенных и эндогенных детерминант. К числу значимых экзогенных факторов относятся дифференциация территорий по уровню загрязнения окружающей среды. Среди эндогенных факторов, опосредующих ответ на внешние воздействия, можно выделить эпигенетические модификации, индуцированные хроническим воздействием неблагоприятных средовых факторов.

Общий вид уравнения, описывающего динамику изменения тяжести онкологического заболевания во времени, записывается в следующем виде:

$$\frac{dg_i(t)}{dt} = q_i \cdot g_i(t), \quad (4)$$

где $g_i(t)$ – тяжесть i -го онкологического заболевания в возрасте t (лет); q_i – коэффициент возрастного фонового накопления тяжести i -го онкологического заболевания на популяционном уровне в год.

Уравнение (4) может быть представлено в рекуррентном виде:

$$g_i(t+1) = g_i(t) + q_i \cdot g_i(t), \quad (5)$$

где $g_i(t+1)$ – тяжесть i -го онкологического заболевания в возрасте $t+1$ (лет);

$g_i(t)$ – тяжесть i -го онкологического заболевания в возрасте t (лет);

q_i – коэффициент возрастного фонового накопления тяжести i -го онкологического заболевания на популяционном уровне в год.

Показатель тяжести $g_i(t)$ является безразмерной величиной в интервале $[0; 1]$, где 0 соответствует минимальным остаточным функциональным нарушениям после заболевания, а 1 – летальному исходу во всех случаях заболевания. Параметры q_i и $g_i(t=20)$ формул (4), (5) оцениваются методом наименьших квадратов на основе данных о случаях заболевания и их смертельных исходах (в 5-летних возрастных группах) по всем территориям с использованием соотношения:

$$g_i(t) = \frac{s_i(t)}{z_i(t)}, \quad (6)$$

где $g_i(t)$ – тяжесть i -го онкологического заболевания в возрасте t (лет);

$z_i(t)$ – количество заболеваний i -й онкологической нозологией в возрасте t (лет), случаев;

$s_i(t)$ – количество смертельных исходов из числа заболевших по i -му онкологическому заболеванию в возрасте t (лет), случаев.

В случаях, когда количество заболеваний $z_i(t)$ равно нулю, показатель тяжести $g_i(t)$ принимается равным нулю, что соответствует отсутствию летальных исходов при отсутствии новых случаев заболевания.

Результаты и их обсуждение. В результате параметризации уравнений эволюции для 13 нозологических форм злокачественных новообразований получены количественные оценки ключевых параметров, определяющих возрастную динамику онкологических рисков (таблица). Расчетные значения начальной вероятности заболевания в 20-летнем возрасте $p_i(t=20)$, коэффициента возрастного накопления вероятности α_i , начального уровня тяжести патологии α_i и коэффициента прогрессии тяжести q_i демонстрируют значительную межнозологическую вариабельность, отражающую специфику патогенеза различных типов опухолей. Полученные параметры позволяют количественно охарактеризовать вклад возрастного фактора как в вероятность развития заболевания, так и в последующую динамику его исхода.

Анализ параметров, представленных в таблице, выявил существенную нозологическую специфичность возрастной динамики онкологических заболеваний. Полученные значения коэффициента возрастного накопления вероятности α_i варьировались в диапазоне от 0,023 для новообразований мезотелиальных и мягких тканей до 0,143 для опухолей костей и суставных хрящей, что свидетельствует о различной скорости прогрессии риска с возрастом для разных нозологий.

Таблица 1

Параметры возрастного накопления вероятности и изменения тяжести

Вид заболевания	$p_i(t=20 \text{ лет})$	α_i	$g_i(t=20 \text{ лет})$	q_i
Злокачественное новообразование молочной железы	7,97E-05	0,037	0,299	0,0018
Злокачественное новообразование щитовидной железы и др. эндокринных желез	1,44E-05	0,045	0,024	0,0396
Злокачественные новообразования глаза, головного мозга и других отделов ЦНС	4,79E-06	0,070	0,397	0,0152
Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки	9,99E-06	0,069	0,443	0,0100
Злокачественные новообразования женских половых органов	9,90E-06	0,102	0,242	0,0089
Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей	2,29E-08	0,143	0,340	0,0191
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	1,47E-05	0,048	0,319	0,0133
Злокачественные новообразования мезотелиальных и мягких тканей	1,33E-05	0,023	0,333	0,0110
Злокачественные новообразования мочевых путей	1,02E-05	0,082	0,104	0,0317
Злокачественные новообразования мужских половых органов	1,47E-06	0,092	0,256	0,0110
Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки	1,50E-05	0,097	0,522	0,0101
Злокачественные новообразования органов пищеварения	1,58E-05	0,107	0,657	0,0010
Меланома и другие злокачественные новообразования кожи	8,33E-06	0,090	0,151	-0,0140

Начальные значения тяжести заболеваний $g_i(t = 20)$ демонстрируют значительный разброс – от 0,024 при новообразованиях щитовидной железы до 0,657 при опухолях органов пищеварения, отражая различия в летальности в младших возрастах. Особый интерес представляет отрицательное значение коэффициента q_i (-0,0140) для меланомы и других новообразований кожи, что может указывать на улучшение выживаемости при данных патологиях с возрастом, возможно, вследствие более ранней диагностики или эффективности лечения.

Наибольшие значения коэффициента q_i наблюдаются при новообразованиях щитовидной железы (0,0396) и мочевых путей (0,0317), что свидетельствует о значительном возрастании летальности этих заболеваний с течением времени. Полученные параметры $p_i(t = 20)$ коррелируют с известными эпидемиологическими данными о заболеваемости в молодом возрасте, подтверждая адекватность полученных параметров.

Анализ возрастной динамики структуры вероятности онкологической заболеваемости, рассчитанной с использованием параметров эволюции, показанный на рис. 2, выявил существенную перестройку относительного вклада различных нозологий в суммарную онкологическую вероятность на протяжении изучаемого возрастного периода. Наиболее выраженной тенденцией является прогрессии-

рующее доминирование злокачественных новообразований органов пищеварения, доля которых возрастает с 8,0 % в 20 лет до 31,9 % к 70 годам, что позволяет классифицировать эту группу как ключевую возраст-ассоциированную патологию.

Параллельно наблюдается значительный регресс относительного вклада отдельных нозологий. Особенностью показательной является динамика новообразований молочной железы, снижающихся с 40,4 до 6,3 %, и щитовидной железы – с 7,3 до 1,6 % за тот же период. Устойчивое снижение демонстрируют также новообразования мезотелиальных и мягких тканей (с 6,7 до 0,5 %) и центральной нервной системы (с 2,4 до 1,8 %).

Отдельные группы проявляют относительную стабильность в возрастном аспекте. Новообразования мужских половых органов сохраняют минимальный вклад (0,007–0,015 %), аналогичную динамику демонстрируют онкологические заболевания костной системы (0,0001–0,002 %). Нозологии органов дыхания и женских половых органов показывают сложную нелинейную динамику с пиковыми значениями в среднем возрасте.

Анализ возрастной динамики тяжести онкологических заболеваний, показанный на рис. 3, выявил нозологические различия в прогрессии летальности. Наблюдается выраженная гетерогенность как абсолютных значений показателя тяжести, так и скорости его изменения на протяжении изучаемого возрастного периода.

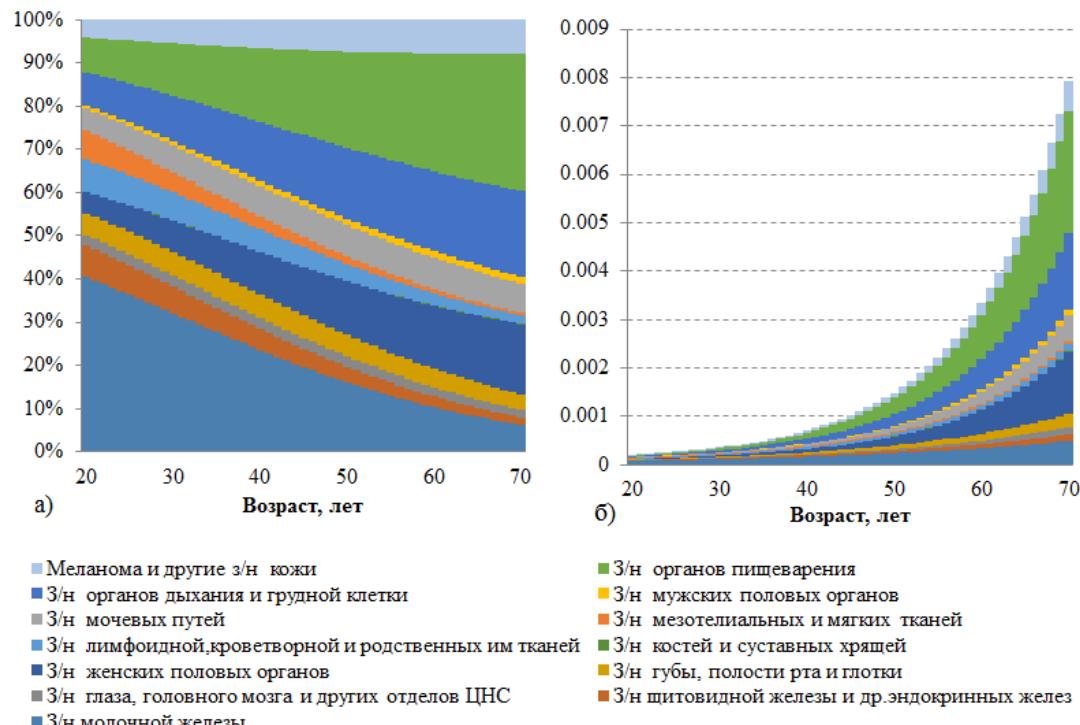


Рис. 2. Диаграмма, отображающая вклад различных нозологических форм в суммарную онкологическую вероятность в каждой возрастной группе (а); абсолютные значения суммарной фоновой вероятности возникновения злокачественных новообразований в зависимости от возраста (б)

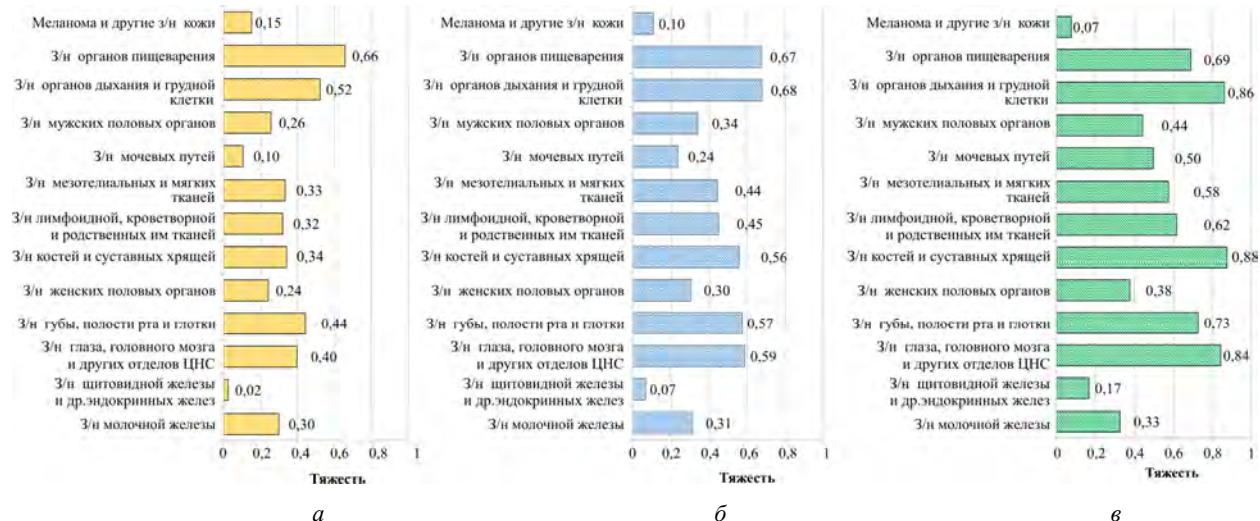


Рис. 3. Значения тяжести онкологического заболевания в возрасте 20 лет (а), 45 лет (б) и 70 лет (в)

Для большинства нозологий характерен монотонный рост тяжести заболевания с возрастом, однако интенсивность этого процесса варьируется. Наибольшие абсолютные значения тяжести на протяжении всего возрастного диапазона демонстрируют злокачественные новообразования органов пищеварения (0,657–0,691) и органов дыхания (0,522–0,863), что свидетельствует о высокой летальности этих патологий. Особого внимания заслуживает динамика новообразований щитовидной железы, показывающая наиболее интенсивный относительный рост тяжести – с 0,024 в 20 лет до 0,166 в 70 лет, что отражает увеличение агрессивности течения данного заболевания с возрастом. Сходную, хотя и менее выраженную динамику показывают новообразования мочевых путей.

Противоположную тенденцию демонстрирует меланома и другие новообразования кожи, для которых характерно снижение показателя тяжести с 0,151 до 0,075. Что согласуется с существующей гипотезой о возможных различиях в биологии опухолей кожи у пациентов разных возрастных групп. У более молодых пациентов могут преобладать более агрессивные гистологические варианты меланомы, в то время как у пожилых чаще диагностируются менее агрессивные формы кожных новообразований, такие как базально-ноклеточный и плоскоклеточный рак.

Анализ возрастной динамики онкологического риска, представленный на рис. 4, демонстрирует выраженную разнородность в уровне и скорости накопления риска для различных нозологических форм. Рассчитанные значения отражают комплексное влияние возраст-зависимой вероятности возникновения заболевания и его тяжести.

Наибольшие абсолютные значения риска во всех возрастных группах наблюдаются для злокачественных новообразований органов пищеварения и молочной железы. К 70-летнему возрасту риск развития онкопатологии пищеварительной системы достигает $1,75 \cdot 10^{-3}$, демонстрируя наиболее интен-

сивный рост среди всех изучаемых нозологий – увеличение в 168 раз за изучаемый период. Столь значительная величина риска обусловлена комбинированным эффектом высокой исходной вероятности заболевания и его исключительной летальности.

Злокачественные новообразования молочной железы, несмотря на снижение относительного вклада в структуру заболеваемости с возрастом, сохраняют существенный абсолютный риск, достигающий $1,62 \cdot 10^{-4}$ к 70 годам. Особого внимания заслуживает динамика риска онкологических заболеваний щитовидной железы, показывающая интенсивный относительный рост – увеличение более чем в 62 раза за изучаемый период (с $3,43 \cdot 10^{-7}$ до $2,15 \cdot 10^{-5}$).

Напротив, такие нозологии, как новообразования костной системы и мужских половых органов, характеризуются минимальными значениями риска на протяжении всего возрастного диапазона, не превышающими $1,64 \cdot 10^{-5}$ и $5,42 \cdot 10^{-5}$ соответственно к 70 годам. При этом меланома и другие новообразования кожи демонстрируют умеренный рост риска – в 36,7 раза за 50 лет, что коррелирует с выявленной ранее тенденцией к снижению летальности при данной патологии.

Выявленные закономерности соответствуют известным эпидемиологическим данным о структуре онкологической заболеваемости [2], что подтверждает адекватность использованной математической модели. Полученные данные отражают комплексное влияние возрастных изменений организма на патогенез онкологических заболеваний, включая снижение функциональных резервов, накопление коморбидной патологии и особенности ответа на терапию. Выявленные закономерности подчеркивают необходимость учета возраст-ассоциированных особенностей течения заболеваний при оценке канцерогенных рисков.

Разработанная в рамках настоящего исследования математическая модель, основанная на системе уравнений эволюции, продемонстрировала свою адекватность для количественного описания влияния

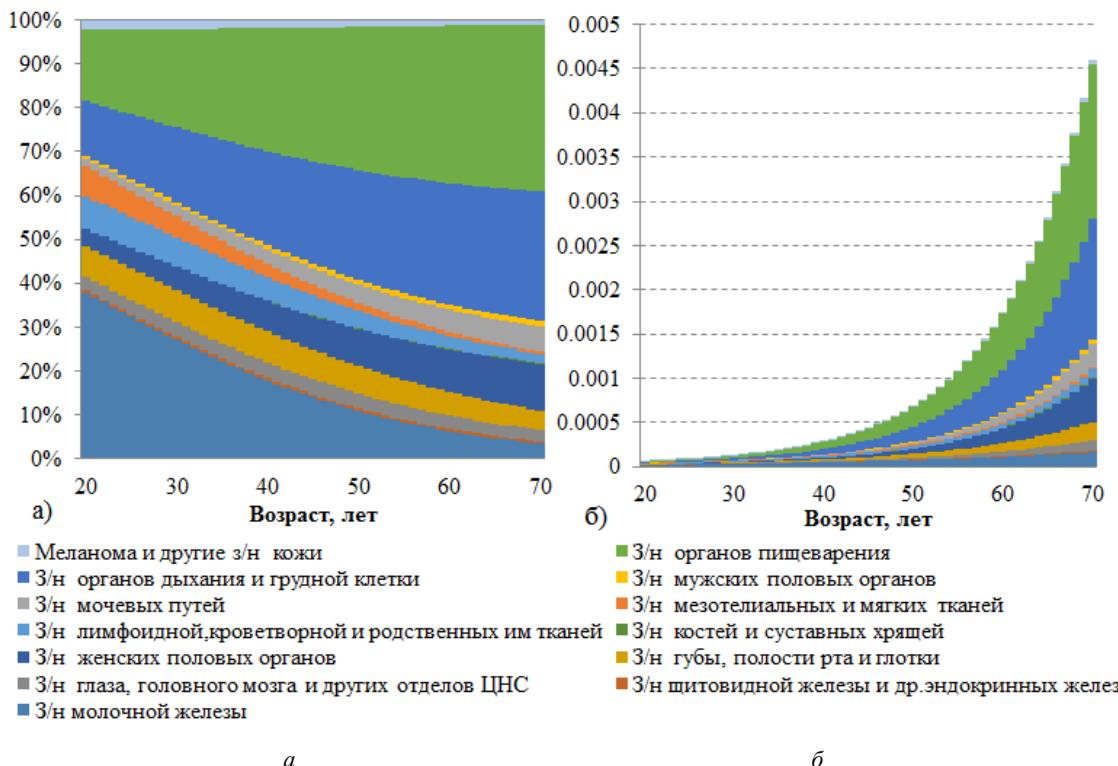


Рис. 4. Диаграмма, отображающая вклад различных нозологических форм в суммарный онкологический риск в каждой возрастной группе (а); абсолютные значения суммарного фонового риска злокачественных новообразований в зависимости от возраста (б)

возраста на популяционный риск онкологических заболеваний. Полученные результаты выявили существенную нозологическую специфичность возрастной динамики как вероятности возникновения заболевания, так и его тяжести, что согласуется с обще-биологическими представлениями о гетерогенности механизмов канцерогенеза [9, 13].

Параметризация модели подтвердила значительный разброс коэффициентов возрастного накопления вероятности (α_i) и прогрессии тяжести (q_i) между различными типами опухолей. Наибольшие значения α_i для новообразований костей и суставных хрящей (0,143) и органов пищеварения (0,107) указывают на выраженную возрастную зависимость риска для этих нозологий, что может быть связано с длительным латентным периодом и кумулятивным характером воздействия канцерогенных факторов, как это предполагается в классических мутационных моделях канцерогенеза [14]. В противоположность этому, относительно низкие значения α_i для опухолей мезотелиальных и мягких тканей (0,023) предполагают меньшую зависимость их возникновения от возрастных изменений, что, вероятно, отражает преобладание в их этиологии генетической предрасположенности или специфических средовых воздействий, не связанных линейно с возрастом [15].

Особый интерес представляет анализ динамики тяжести заболевания. Выявленный рост летальности с возрастом для большинства нозологий, особенно

выраженный для рака щитовидной железы и мочевых путей, может объясняться возрастным снижением функциональных резервов организма, накоплением коморбидной патологии и, возможно, более агрессивным течением заболевания в старших возрастных группах, что отмечается в ряде клинико-эпидемиологических работ [16, 17]. Влияние коморбидности на онкологические исходы подробно изучено в крупных популяционных исследованиях [18]. В то же время отрицательное значение q_i для меланомы и других новообразований кожи (-0,0140), свидетельствующее о снижении тяжести с возрастом, требует отдельного объяснения. Эта тенденция может быть связана с улучшением диагностики (выявление на более ранних, менее агрессивных стадиях), возрастными различиями в гистологической структуре опухолей (с преобладанием менее агрессивных базальноклеточного и плоскоклеточного рака у пожилых) или большей эффективностью лечения у пожилых пациентов по сравнению с другими локализациями, что частично находит подтверждение в современных исследованиях [19].

Реконструкция возрастной структуры риска выявила ключевые переходы в относительном вкладе различных нозологий. Прогрессирующее доминирование злокачественных новообразований органов пищеварения в общей структуре онкологического риска к 70 годам подтверждает их статус ведущей возраст-ассоциированной патологии, что хорошо

согласуется с глобальными эпидемиологическими тенденциями [20]. Одновременное снижение относительного вклада рака молочной железы, несмотря на рост абсолютного риска, подчеркивает важность анализа как относительных, так и абсолютных показателей при оценке возрастной динамики, поскольку относительные показатели могут маскировать значимый абсолютный риск в популяции [21].

Анализ полученной возрастной динамики онкологических рисков выявил расхождение между сложившимися эпидемиологическими приоритетами в онкологической помощи и структурой фонового популяционного риска. На данный момент в системе здравоохранения и медийном пространстве наибольшее внимание уделяется нозологиям с высокой медианной заболеваемости, таким как рак молочной железы, легкого и предстательной железы [2]. Предлагаемый подход показывает иную, биологически детерминированную структуру рисков.

Ключевым отличием является главенствующая роль злокачественных новообразований органов пищеварения, совокупный риск которых не только превышает таковой для других локализаций на протяжении всего возрастного диапазона, но и демонстрирует наиболее интенсивный рост – увеличение в 168 раз к 70 годам по сравнению с 20-летним возрастом. Это указывает на то, что данная группа заболеваний, а не более часто публично обсуждаемые формы рака, представляет собой основное бремя возраст-ассоциированного канцерогенеза в популяции, что согласуется с глобальными тенденциями роста заболеваемости колоректальным раком и раком поджелудочной железы с возрастом [20]. В отличие от этого, риск рака молочной железы, несмотря на высокую абсолютную величину, характеризуется значительно более низким коэффициентом возрастного накопления (0,037), что свидетельствует об относительно меньшей зависимости от собственно геронтологических процессов по сравнению с экзогенными и наследственными факторами.

Также показательным является анализ редко обсуждаемых в контексте профилактики нозологий. Так, риск злокачественных новообразований костей и суставных хрящей, имея крайне низкое исходное значение, демонстрирует максимальный среди всех изученных форм коэффициент возрастного накопления вероятности (0,143). Это указывает на исключительную значимость возраст-зависимых механизмов, таких как накопление соматических мутаций в мезенхимальных стволовых клетках и возрастные изменения внеклеточного матрикса, в их патогенезе [14]. Однако данная особенность не находит отражения в текущих программах скрининга и профилактики, ориентированных преимущественно на более распространенные, но менее возраст-зависимые формы рака.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости формирования принципа настороженности в отношении онкологических заболеваний с высокими возраст-ассоциированными значениями риска. Сме-

щение акцента в сторону целевого скрининга, профилактики и разработки терапевтических стратегий для высоколетальных и сильно возраст-зависимых нозологий, таких как рак органов пищеварения, может оказывать более существенное влияние на снижение общей онкологической смертности в стареющей популяции, чем дальнейшая интенсификация борьбы с заболеваниями, имеющими более низкие темпы возрастного накопления риска. Это согласуется с существующей концепцией перенаправления ресурсов на основе анализа «летальных потенциалов» различных типов рака, а не только их общей заболеваемости.

Полученная модель, базирующаяся на концепции фонового риска, выделенного с использованием 10-го перцентиля, позволяет абстрагироваться от влияния локальных канцерогенных факторов и оценить вклад собственно возраст-зависимых биологических процессов, таких как накопление соматических мутаций и ослабление иммунного надзора [13, 22]. Такой подход обеспечивает основу для последующей оценки дополнительного риска, индуцированного специфическими эндо- и экзогенными воздействиями, в рамках парадигмы «фоновый риск + дополнительный риск».

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, снижение репрезентативности данных в старших возрастных группах (после 70 лет) не позволяет экстраполировать выводы на когорты долгожителей, для которых характерны уникальные траектории старения и профили заболеваемости [23]. Во-вторых, предложенная модель, будучи феноменологической, описывает процессы на макроуровне и не детализирует лежащие в их основе клеточно-молекулярные механизмы (такие как накопление мутаций, ослабление иммунного надзора и роль микросреды опухоли), которые являются предметом интенсивного изучения в современной онкологии [9, 24]. Это ограничение является принципиальным для выбранного класса моделей, фокусирующихся на системных закономерностях, а не на внутренних биологических процессах.

Существенным фактором, лимитирующем однозначную биологическую интерпретацию параметра прогрессии тяжести q_i , является стадия заболевания на момент диагностики. В рамках используемого подхода показатель $g_i(t)$ является интегральным и не позволяет разграничить вклад истинной летальности (обусловленной биологией опухоли) и стадийного состава заболевших. Это ограничение может приводить к смещению в оценках q_i . В частности, для нозологий с развитыми программами скрининга (например, рак молочной железы) смещение стадийной структуры в сторону ранних этапов в молодых возрастных группах может имитировать снижение тяжести, тогда как его рост в старших группах может быть связан с поздней диагностикой. Перспективным направлением развития модели является ее стратификация по стадиям TNM (международная классификация стадий онкологических заболеваний), что позво-

лило бы оценить «чистый» возрастной вклад в летальность для каждой стадии отдельно.

Перспективы дальнейших исследований ви-дятся в интеграции в модель дополнительных параметров, отражающих влияние известных канцерогенных факторов (курение, профессиональная вредность, экология) [25], а также в ее усложнении для описания процессов на микро- (клеточном) и мезо- (тканевом) уровнях, например, путем включения параметров, характеризующих мутационную нагрузку или состояние иммунного микроокружения опухоли [26]. Это позволит создать более комплексный инструмент для прогнозирования онкологических рисков и разработки целевых профилактических стратегий с учетом возрастного фактора.

Выводы. На основании проведенного исследования разработана и верифицирована математическая модель, основанная на системе эволюционных уравнений, которая позволяет количественно оценивать влияние возраста на популяционный риск онкологических заболеваний. Результаты моделирования, выявившие систематические и интерпретируемые различия в динамике риска для различных нозологических форм, подтверждают адекватность использованного математического аппарата для описания возраст-ассоциированного канцерогенеза.

Параметризация модели выявила значительную межнозологическую вариабельность ключевых параметров – коэффициента возрастного накопления вероятности (α_i) и коэффициента прогрессии тяжести (q_i). Установленные различия отражают специфику патогенеза различных типов опухолей и подтверждают гетерогенность механизмов возраст-ассоциированного канцерогенеза, что согласуется с современными биологическими концепциями.

Анализ возрастной динамики структуры онкологического риска показал принципиальные различия в траекториях развития различных нозологий. Наблюдается прогрессирующее доминирование злокачественных новообразований органов пищеварения, доля которых к 70 годам достигает 31,9 %, что позволяет классифицировать эту группу как ключевую возраст-ассоцииированную патологию. Параллельно отмечается существенное снижение относительного вклада рака молочной железы и щитовидной железы.

Исследование выявило разнонаправленные тенденции в динамике тяжести заболеваний. Для большинства нозологий характерен монотонный рост летальности с возрастом, тогда как для меланомы и других новообразований кожи установлена тенденция к снижению тяжести, что требует дальнейшего изучения с учетом возрастных особенностей биологии опухолей, диагностики и лечения.

Предложенная методология, основанная на выделении фонового риска с использованием 10-го перцентиля, доказала свою эффективность для оценки вклада собственно возраст-зависимых биологических процессов. Данный подход создает теоретическую основу для последующей оценки дополнительного риска, индуцированного специфическими эндо- и экзогенными воздействиями.

Используемый подход позволяет выявить «слепые зоны» в системе онкологической помощи и обосновать необходимость разработки целевых генерально-онкологических стратегий, адекватных реальной структуре популяционного риска.

Перспективы дальнейших исследований связаны с развитием модели в трех основных направлениях. Во-первых, это интеграция параметров, отражающих влияние известных канцерогенных факторов, а также учет уровня медицинского обслуживания как ключевого модификатора показателя тяжести заболевания через эффективность скрининга и лечения. Во-вторых, представляет интерес учет взаимовлияния различных заболеваний (коморбидности), способного модифицировать как риск развития, так и исход онкологической патологии. В-третьих, перспективным направлением остается усложнение модели для описания процессов на микро- и мезоуровнях. Реализация этих направлений позволит создать комплексный инструмент для прогнозирования онкологических рисков и разработки целевых профилактических стратегий с учетом возрастного фактора, качества медицинской помощи и общего состояния здоровья популяции.

Финансирование. Результаты получены при выполнении государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на выполнение фундаментальных научных исследований (проект FSNM-2025-0001).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность): монография. – М.: Московский научноисследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, 2017. – 250 с.
2. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Kennedy S.R., Loeb L.A., Herr A.J. Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration // Mech. Ageing Dev. – 2012. – Vol. 133, № 4. – P. 118–126. DOI: 10.1016/j.mad.2011.10.009
4. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development / S. Wu, S. Powers, W. Zhu, Y.A. Hannun // Nature. – 2016. – Vol. 529, № 7584. – P. 43–47. DOI: 10.1038/nature16166

5. The repertoire of mutational signatures in human cancer / L.B. Alexandrov, J. Kim, N.J. Haradhvala, M.N. Huang, A.W. Tian Ng, Y. Wu, A. Boot, K.R. Covington [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 578, № 7793. – P. 94–101. DOI: 10.1038/s41586-020-1943-3
6. Pawelec G. Immunosenescence and cancer // Biogerontology. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 717–721. DOI: 10.1007/s10522-017-9682-z
7. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions // Cancer Discov. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
8. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence / C. Falandry, M. Bonnefoy, G. Freyer, E. Gilson // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 24. – P. 2604–2610. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.1432
9. The hallmarks of aging / C. López-Otín, M.A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, G. Kroemer // Cell. – 2013. – Vol. 153, № 6. – P. 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
10. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis // Int. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 33, № 6. – P. 1174–1179. DOI: 10.1093/ije/dyh216
11. Little M.P., Vineis P., Li G. A stochastic carcinogenesis model incorporating multiple types of genomic instability fitted to colon cancer data // J. Theor. Biol. – 2008. – Vol. 254, № 2. – P. 229–238. DOI: 10.1016/j.jtbi.2008.05.027
12. Frank S.A., Nowak M.A. Problems of somatic mutation and cancer // Bioessays. – 2004. – Vol. 26, № 3. – P. 291–299. DOI: 10.1002/bies.20000
13. De Magalhães J.P. How ageing processes influence cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 357–365. DOI: 10.1038/nrc3497
14. Tomasetti C., Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions // Science. – 2015. – Vol. 347, № 6217. – P. 78–81. DOI: 10.1126/science.1260825
15. Fletcher C.D.M. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification // Histopathology. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 2–11. DOI: 10.1111/his.12267
16. Haymart M.R. Understanding the relationship between age and thyroid cancer // Oncologist. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 216–221. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0194
17. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer / J.A. Witjes, T. Lebret, E.M. Comperat, N.C. Cowan, M. De Santis, H.M. Bruins, V. Hernández, E. Linares Espinós [et al.] // Eur. Urol. – 2017. – Vol. 71, № 3. – P. 462–475. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020
18. Identifying important comorbidity among cancer populations using administrative data: prevalence and impact on survival / D. Sarfati, J. Gurney, B.T. Lim, N. Bagheri, A. Simpson, J. Koea, E. Dennett // Asia Pac. J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. e47–e56. DOI: 10.1111/ajco.12130
19. Effect of age on melanoma risk, prognosis and treatment response / S. Ribero, L.S. Stucci, E. Marra, R. Marconcini, F. Spagnolo, L. Orgiano, V. Picasso, P. Queirolo [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2018. – Vol. 98, № 7. – P. 624–629. DOI: 10.2340/00015555-2944
20. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer / M. Arnold, C.C. Abnet, R.E. Neale, J. Vignat, E.L. Giovannucci, K.A. McGlynn, F. Bray // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 335–349.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068
21. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer / D.A. Berry, K.A. Cronin, S.K. Plevritis, D.G. Fryback, L. Clarke, M. Zelen, J.S. Mandelblatt, A.Y. Yakovlev [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 17. – P. 1784–1792. DOI: 10.1056/NEJMoa050518
22. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы) / Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсатарова, А.С. Одарченко, О.Н. Оплетаева // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 5. – Р. 45–54. DOI: 10.14341/probl13278
23. Cancer in the oldest old / S.L. Andersen, D.F. Terry, M.A. Wilcox, T. Babineau, K. Malek, T.T. Perls // Mech. Ageing Dev. – 2005. – Vol. 126, № 2. – P. 263–267. DOI: 10.1016/j.mad.2004.08.019
24. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
25. Vineis P., Wild C.P. Global cancer patterns: causes and prevention // Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9916. – P. 549–557. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62224-2
26. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy // Science. – 2015. – Vol. 348, № 6230. – P. 69–74. DOI: 10.1126/science.aaa4971

Чигвинцев В.М., Трусов П.В. Возраст-ассоциированный канцерогенез: оценка риска и его эволюция // Анализ риска здоровья. – 2025. – № 4. – С. 144–155. DOI: 10.2166/health.risk/2025.4.14

Research article

AGE-RELATED CARCINOGENESIS: RISK ASSESSMENT AND RISK EVOLUTION

V.M. Chigvintsev^{1,2}, P.V. Trusov^{1,2}

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

²Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolskii Ave., Perm, 614990, Russian Federation

Within this study, a phenomenological mathematical model has been developed and parameterized; it is based on the system of evolution equations and designed for quantification of effects produced by age on population cancer risk. The model describes risk dynamics as the function of likelihood of cancer and its severity relying on retrospective population data. The 10th percentile of incidence per administrative territories was used to identify the background age-related component cleared from influence of local carcinogenic factors. The equation parameters were estimated by the least square method.

The model parameterization revealed considerable inter-nosology variability in key parameters, which reflected specific features of pathogenesis of different tumor types. Analysis of age-related dynamics in the risk structure revealed that contributions made by specific nosologies were re-distributed systemically. We established progressive predominance of malignant neoplasms of the digestive system in the cancer risk structure since they became the leading age-related pathology in older age groups. A parallel considerable decline was found as regards contributions made by other nosologies, breast cancer included.

The resulting picture of age-related evolution of cancer risk shows a discrepancy from the conventional priorities in oncological care, which are often oriented at nosologies with high median incidence. The modeling results highlight the necessity to shift the attention focus on pathologies with the most intensive age-related risk and fatality accumulation. This primarily includes tumors of the digestive system since they make the major contribution to age-related cancer mortality, which is not fully considered within the existing approaches. This emphasizes the necessity to adapt preventive and screening strategies considering the biologically determined structure of population risk. The focus should be shifted on targeted gerontological oncology. The developed model adequately describes age-related carcinogenesis and provides solid basis for assessing additional risks caused by specific endo- and exogenous effects as well as for developing targeted gerontological oncological strategies.

Keywords: cancer risk, age-related dynamics, mathematical modeling, evolution equations, background risks, disease severity, nosologic specificity, carcinogenesis, likelihood of disease.

References

1. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'): monografiya [Malignant Neoplasms in Russia in 2015 (Incidence and Mortality): Monograph]. Moscow, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute Publ., 2017, 250 p. (in Russian).
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Kennedy S.R., Loeb L.A., Herr A.J. Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration. *Mech. Ageing Dev.*, 2012, vol. 133, no. 4, pp. 118–126. DOI: 10.1016/j.mad.2011.10.009
4. Wu S., Powers S., Zhu W., Hannun Y.A. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature*, 2016, vol. 529, no. 7584, pp. 43–47. DOI: 10.1038/nature16166
5. Alexandrov L.B., Kim J., Haradhvala N.J., Huang M.N., Tian Ng A.W., Wu Y., Boot A., Covington K.R. [et al.]. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature*, 2020, vol. 578, no. 7793, pp. 94–101. DOI: 10.1038/s41586-020-1943-3

© Chigvintsev V.M., Trusov P.V., 2025

Vladimir M. Chigvintsev – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Chief Researcher at Mathematic Modeling of Systems and Processes Department (e-mail: cvm@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

Petr V. Trusov – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Chief Researcher at Mathematic Modeling of Systems and Processes Department; Head of Mathematic Modeling of Systems and Processes Department (e-mail: tpv@matmod.pstu.ac.ru; tel.: +7 (342) 239-16-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

6. Pawelec G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*, 2017, vol. 18, no. 4, pp. 717–721. DOI: 10.1007/s10522-017-9682-z
 7. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
 8. Falandry C., Bonnefoy M., Freyer G., Gilson E. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J. Clin. Oncol.*, 2014, vol. 32, no. 24, pp. 2604–2610. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.1432
 9. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, vol. 153, no. 6, pp. 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
 10. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Int. J. Epidemiol.*, 2004, vol. 33, no. 6, pp. 1174–1179. DOI: 10.1093/ije/dyh216
 11. Little M.P., Vineis P., Li G. A stochastic carcinogenesis model incorporating multiple types of genomic instability fitted to colon cancer data. *J. Theor. Biol.*, 2008, vol. 254, no. 2, pp. 229–238. DOI: 10.1016/j.jtbi.2008.05.027
 12. Frank S.A., Nowak M.A. Problems of somatic mutation and cancer. *Bioessays*, 2004, vol. 26, no. 3, pp. 291–299. DOI: 10.1002/bies.20000
 13. De Magalhães J.P. How ageing processes influence cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2013, vol. 13, no. 5, pp. 357–365. DOI: 10.1038/nrc3497
 14. Tomasetti C., Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*, 2015, vol. 347, no. 6217, pp. 78–81. DOI: 10.1126/science.1260825
 15. Fletcher C.D.M. The evolving classification of soft tissue tumours—an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*, 2014, vol. 64, no. 1, pp. 2–11. DOI: 10.1111/his.12267
 16. Haymart M.R. Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *Oncologist*, 2009, vol. 14, no. 3, pp. 216–221. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0194
 17. Witjes J.A., Lebret T., Compérat E.M., Cowan N.C., De Santis M., Bruins H.M., Hernández V., Linares Espinós E. [et al.]. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur. Urol.*, 2017, vol. 71, no. 3, pp. 462–475. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020
 18. Sarfati D., Gurney J., Lim B.T., Bagheri N., Simpson A., Koea J., Dennett E. Identifying important comorbidity among cancer populations using administrative data: prevalence and impact on survival. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.*, 2016, vol. 12, no. 1, pp. e47–e56. DOI: 10.1111/ajco.12130
 19. Ribero S., Stucci L.S., Marra E., Marconcini R., Spagnolo F., Orgiano L., Picasso V., Queirolo P. [et al.]. Effect of age on melanoma risk, prognosis and treatment response. *Acta Derm. Venereol.*, 2018, vol. 98, no. 7, pp. 624–629. DOI: 10.2340/00015555-2944
 20. Arnold M., Abnet C.C., Neale R.E., Vignat J., Giovannucci E.L., McGlynn K.A., Bray F. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 2020, vol. 159, no. 1, pp. 335–349.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068
 21. Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K., Fryback D.G., Clarke L., Zelen M., Mandelblatt J.S., Yakovlev A.Y. [et al.]. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 353, no. 17, pp. 1784–1792. DOI: 10.1056/NEJMoa050518
 22. Mikheev R.K., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V., Absatarova Yu.S., Odarchenko A.S., Opletaeva O.N. Molecular and cellular mechanisms of ageing: modern knowledge (literature review). *Problemy endokrinologii*, 2023, vol. 69, no. 5, pp. 45–54. DOI: 10.14341/probl13278 (in Russian).
 23. Andersen S.L., Terry D.F., Wilcox M.A., Babineau T., Malek K., Perls T.T. Cancer in the oldest old. *Mech. Ageing Dev.*, 2005, vol. 126, no. 2, pp. 263–267. DOI: 10.1016/j.mad.2004.08.019
 24. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, vol. 144, no. 5, pp. 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
 25. Vineis P., Wild C.P. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9916, pp. 549–557. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62224-2
 26. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*, 2015, vol. 348, no. 6230, pp. 69–74. DOI: 10.1126/science.aaa4971
- Chigvintsev V.M., Trusov P.V. Age-related carcinogenesis: risk assessment and risk evolution. Health Risk Analysis, 2025, no. 4, pp. 144–155. DOI: 10.21668/health.risk/2025.4.14.eng*

Получена: 14.10.2025

Одобрена: 17.11.2025

Принята к публикации: 26.12.2025