

ФГУ «НИИ онкологии
им.Н.Н.Петрова
Минздравсоцразвития РФ»

ПРИНЦИПЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА

М.А. Забежинский

*Основным условием
разработки мероприятий
по первичной
профилактике рака
является выяснение
причин, механизмов и
модифицирующих
факторов возникновения и
развития опухолей*

Под первичной профилактикой рака обычно понимают комплекс мероприятий по предупреждению возникновения злокачественных опухолей и предопухолевых состояний, конечной целью которых является снижение онкологической заболеваемости. Выделяют также вторичную профилактику рака (выявление и лечение предопухолевых и ранних стадий опухолевых заболеваний) и третичную профилактику рака (выявление и лечение рецидивов заболевания) [8, 9].

Разработка направлений и внедрение методов первичной профилактики рака – комплексная проблема, требующая участия многих специалистов [13]. Поскольку предупреждение различных заболеваний входит в круг задач гигиены, в этом процессе принимают участие гигиенисты, накопившие опыт в решении подобных задач. Показано, что риск возникновения любого заболевания зависит от особенностей воздействия этиологических факторов и предрасположенности организма. Соответственно, сформулированы основные подходы к профилактике различных заболеваний, включающие: изучение причин и механизмов развития болезни, а также модифицирующих факторов, повышающих (факторы риска) или снижающих вероятность возникновения заболевания; выявление лиц с предрасположенностью к возникновению данного заболевания; предупреждение (или уменьшение) экспозиции к факторам, вызывающим заболевание, с помощью законодательных, санитарно-просветительных, медицинских и технологических мероприятий; нейтрализация вредного воздействия этиологического фактора на организм. Для детальной разработки этих подходов применительно к первичной профилактике рака необходимо участие, наряду с гигиенистами, врачей-онкологов и представителей других медицинских специальностей, а также биологов, химиков, физиков, технологов, математиков.

Основным условием разработки мероприятий по первичной профилактике рака является выяснение причин, механизмов и модифицирующих факторов возникновения и развития опухолей. Для выявления канцерогенных факторов (канцерогенов), воздействие которых приводит к увеличению частоты рака, используются эпидемиологические и экспериментальные исследования. Эпидемиология рака как научное направление ведет свое начало с клинических наблюдений, которые позволили выявить частое возникновение опухолей отдельных локализаций у лиц с определенными особенностями образа жизни или профессии, а также высказать предположения о причинной связи этих факторов с возникновением рака. В дальнейшем эти гипотезы проверялись с помощью методов описательной (дескриптивной) и аналитической эпидемиологии рака [7, 18].

Описательная эпидемиология основана на сравнительном анализе частоты рака у разных групп населения в различных регионах. При этом используются данные популяционных канцер-регистров, первый из которых в нашей стране был создан в Санкт-Петербурге в 1993 г. [11]. Изучение сводных данных об онкологической заболеваемости в различных странах, регулярно публикуемых Международным агентством по изучению рака (МАИР) [24], позволило проводить корреляционные исследования связи частоты рака с особенностями образа жизни и среды, окружающей человека, включая питание, вредные привычки, профессию, репродуктивный статус, а также с социальными, расовыми и этническими факторами. Дальнейшая эволюция этих исследований привела к разработке аналитической эпидемиологии рака, основанной на оценке индивидуального риска возник-

новения рака и включающей когортные исследования (проспективные и ретроспективные) и исследования типа «случай-контроль».

Следует отметить, что часто в эпидемиологических исследованиях удавалось выявить связь возникновения рака не с каким-то одним конкретным фактором, а с комплексом факторов (например, производственным процессом). Для проверки эпидемиологических гипотез и выявления активного канцерогенного фактора необходимо определить конкретные компоненты комплекса, воздействующего на человека, и провести экспериментальные исследования их возможной канцерогенной активности в опытах на животных.

Примером описанной последовательности работ является выяснение канцерогенной опасности полициклических ароматических углеводородов, включая бенз(а)пирен [17]. Все началось в XVIII веке с клинических наблюдений английского хирурга Персиваля Потта, обнаружившего довольно частое развитие опухолей кожи мошонки у лиц, работавших ранее трубочистами. Эти гениальные наблюдения дали основание автору выдвинуть предположение о том, что рак кожи у трубочистов вызывается сажей, а также показать, что рак развивается в течение длительного латентного периода после воздействия вредного фактора (чрезвычайно важная закономерность, до сих пор не всегда учитываемая при эпидемиологических исследованиях). Затем был обнаружен рак кожи у рабочих, имевших контакт с каменноугольной смолой. Экспериментальная проверка этих эпидемиологических наблюдений стала возможной только в начале XX века, когда удалось получить опухоли кожи у кроликов при смазывании их каменноугольной смолой и опухоли у мышей при смазывании их кожи экстрактами сажи. Затем с помощью химиков и физиков удалось разделить сажу и каменноугольную смолу на отдельные компоненты, определить их структуру и исследовать бластомогенные свойства в опытах на животных. Это привело к открытию первого химического канцерогенного вещества – полициклического ароматического углеводорода бенз(а)пирена. При изучении механизмов и источников его образования и путей распространения было показано, что бензпирен является продуктом неполного сгорания любого органического топлива и присутствует в самых различных объектах окружающей среды, являясь убиквитарным канцерогеном [21]. В эпидемиологических исследованиях показана связь между уровнем экспозиции к бензпирену и частотой рака у человека [22].

Подобные исследования показали правомерность экстраполяции экспериментальных данных по оценке канцерогенности различных факторов на человека. Следует отметить, однако, что выявление канцерогенных факторов остается очень сложной, трудоемкой и дорогостоящей проблемой, требующей длительных исследований. Поэтому перспективно применение при тестировании чувствительных к канцерогенам животных, в частности, генетически модифицированных, а также сравнительно

коротко живущих биологических объектов, например, аквариумных рыб [20].

Эксперты МАИР, анализируя появляющиеся в литературе эпидемиологические и экспериментальные данные об изучении бластомогенной активности различных факторов, делают заключение о степени доказанности канцерогенной опасности изучаемого фактора: достаточном, ограниченном или неадекватном доказательстве канцерогенности, или же о доказательстве, предполагающем отсутствие канцерогенности. В зависимости от этого анализируемые агенты делят на 4 группы, из которых наибольшую опасность представляют группа 1 – агенты с достаточно доказанной канцерогенной опасностью для человека и группа 2, разделенная на две подгруппы – с большей (2А) или меньшей (2В) вероятностью наличия причинной связи экспозиции с развитием рака у человека [19, 20]. Анализ литературных данных и заключения экспертов МАИР публикуют в специальной серии Монографий МАИР и размещают в Интернете [26]. В России под руководством Комиссии по канцерогенным факторам при Роспотребнадзоре разрабатывают, публикуют и регулярно пересматривают отечественные списки канцерогенов [16], в которые включают, в основном, канцерогены групп 1 и 2А по классификации МАИР.

Проведенные к настоящему времени эпидемиологические и экспериментальные исследования позволили сделать вывод о том, что причины рака связаны с особенностями образа жизни и окружающей человека среды, а также предложить различные классификации канцерогенных факторов [5, 19, 22]. В частности, их разделяют по происхождению (природные и антропогенные, экзогенные и эндогенные), по типу (химические, физические, биологические), по виду экспозиции (профессиональные или производственные факторы, факторы среды обитания, факторы питания, лекарства, вредные привычки, инфекционные факторы). Это деление в определенной мере условно, поскольку некоторые канцерогены имеют как природное, так и антропогенное происхождение (например, бензпирен), могут возникать в организме и вводиться извне (гормоны), попадают в организм при различных видах экспозиции (асбест). Для ряда производственных процессов, вызывающих рак у работающих, не удалось пока выделить все конкретные канцерогенные компоненты, но эти процессы также включают в список канцерогенных факторов.

В отечественный список канцерогенных факторов включено 95 химических факторов (в основном, промышленных продуктов и минералов, а также лекарств); 14 производственных процессов (в основном, в металлургической и химической промышленности); 4 бытовых фактора, прежде всего злоупотребление алкогольными напитками и табакокурение; 7 физических факторов (ионизирующее, солнечное и ультрафиолетовое излучение) и 10 биологических факторов (в основном, онкогенные вирусы, *Helicobacter pylori* и трематоды) [16]. Среди факторов образа жизни, в значительной степени увеличивающих риск возникновения рака, в последние

годы все большее внимание уделяется также нерациональному питанию; низкой физической активности; психоэмоциональному стрессу, часто обусловленному социальным неблагополучием, прежде всего, бедностью населения [28].

Для первичной профилактики рака большое значение имеет деление канцерогенов по степени опасности. Эпидемиологические исследования позволили разделить канцерогенные факторы по их атрибутивному риску (роли в общей смертности населения от рака). Первыми такую классификацию предложили Долл и Пито [5], которые пришли к выводу, что самыми опасными являются курение табака (обуславливает 30% случаев смерти от рака) и диета (35%). Более низкие показатели (5-10%) связаны с инфекцией, профессиональным воздействием и особенностями репродуктивной и сексуальной активности. Наименьший атрибутивный риск, по мнению Долла и Пито [5], связан с загрязнением окружающей среды, геофизическими факторами, злоупотреблением алкогольными напитками, использованием промышленных продуктов, лекарственных препаратов и лечебно-диагностических процедур. В дальнейшем эти цифры неоднократно пересматривались, но всеми признается, что основной вклад в смертность от онкологических заболеваний вносят курение табака и особенности питания.

Важно подчеркнуть, что эти цифры касаются общих показателей смертности населения страны. Однако в отдельных районах (например, в рабочих поселках вокруг онкоопасных производств) атрибутивный риск смерти от рака, связанный с промышленным загрязнением, выше средних показателей.

Для количественной оценки онкологического риска используют и результаты экспериментальных исследований, в которых отмечена четкая связь между дозой канцерогена, продолжительностью воздействия и частотой рака. На этой основе составляют кривые доза-время-эффект, которые, после экстраполяции данных на человека, позволяют ориентировочно оценивать канцерогенный риск и, соответственно, определять приоритетность и объем профилактических мероприятий [15].

Для оценки индивидуального риска и разработки методов нейтрализации действия канцерогенных факторов необходимо знание механизмов канцерогенеза. Показано, что канцерогенез – многоступенчатый процесс, в котором выделяют две крупных стадии – инициацию и промоцию [12, 19]. На стадии инициации поступающие в организм химические канцерогены подвергаются биологической трансформации, включающей метаболическую активацию и дезактивацию. Активные метаболиты канцерогенов взаимодействуют с ДНК клеток-мишеней с образованием аддуктов. Если полноценная репарация ДНК не происходит, генотоксическое действие канцерогенов приводит к мутациям и активации онкогенов с возникновением «иницированных клеток». Последующая стадия опухолевой промоции включает селекцию и пролиферацию иницированных клеток с дальнейшим на-

коплением мутаций, неопластической трансформацией и образованием опухоли.

Таким образом, индивидуальная предрасположенность организма к действию канцерогенов в значительной степени зависит от особенностей метаболических систем, систем репарации ДНК и факторов, влияющих на клеточную пролиферацию. Важная роль в реализации канцерогенного эффекта принадлежит нейроэндокринной и иммунной системе. Показано, что возрастные эндокринно-метаболические изменения могут способствовать возникновению опухолей [12, 19, 20].

С учетом выявленных причин и механизмов возникновения опухолей, разработаны основные направления первичной профилактики рака [8, 9, 13]. Они включают онкогигиеническую, биохимическую, медико-генетическую, иммунобиологическую и эндокринно-возрастную профилактику. Наиболее разработана и широко применяется онкогигиеническая профилактика [4, 14]. Она основана на выявлении канцерогенных факторов (опубликованы правила тестирования на канцерогенность лекарственных средств и промышленных препаратов), мониторинге их распределения в окружающей среде и оценке их воздействия на человека. Для оценки индивидуального канцерогенного риска в последние годы применяют биомаркеры воздействия канцерогенов (например, уровень аддуктов ДНК), биомаркеры чувствительности (оценка полиморфизма генов, кодирующих ферменты метаболизма канцерогенов и репарацию ДНК) и биомаркеры раннего эффекта канцерогенов (цитогенетические изменения, мутации). Полученные с использованием этих биомаркеров данные используются, в частности, для выявления лиц повышенного риска возникновения опухолей при профотборе работников онкоопасных производств [6]. Подобные биомаркеры применяются в последнее время и в молекулярной эпидемиологии рака [27]. На эпидемиологических и экспериментальных данных основана регламентация канцерогенов, включающая запрещение наиболее опасных соединений, изменение технологических процессов, технику безопасности и защиты работающих, систему мониторинга, нормирования и уменьшения загрязнения среды. Разработана автоматизированная информационная система (АИС), включающая базу данных канцерогеноопасных предприятий и регистр лиц, имевших/имеющих производственный контакт с канцерогенными факторами [3].

Важным компонентом первичной профилактики рака является медицинское просвещение населения, касающееся основных принципов санитарии, правильного питания, рационального сексуального поведения, борьбы с вредными привычками. Соблюдение этих простых правил может значительно снизить риск воздействия канцерогенов в быту и на производстве. Одним из путей онкогигиенической профилактики является также выявление и использование факторов среды, снижающих опасность канцерогенного воздействия.

Значительное развитие в последнее время получила биохимическая профилактика рака (химиопрофилакти-

ка), нацеленная на предупреждение и нейтрализацию действия канцерогенов с помощью препаратов, прерывающих канцерогенез на различных его этапах. Подобные антиканцерогенные средства способны блокировать метаболическую активацию канцерогенов, стимулировать репарацию ДНК, подавлять активность генов, участвующих в клеточной пролиферации. Ряд этих средств уже используются в интервенционных исследованиях для предупреждения возникновения рака в группах повышенного риска [1, 25].

Создается система медико-генетической профилактики рака, основанная на выявлении лиц с генетической предрасположенностью к развитию опухолей, прежде всего в группах повышенного риска (например, среди курильщиков), для устранения факторов, способствующих возникновению заболевания [23]. Достигнут прогресс в иммунобиологической профилактике рака. Наряду с выявлением лиц с нарушения-

ми иммунного статуса и проведением мероприятий по их коррекции, активно внедряется вакцинопрофилактика опухолей, вызываемых вирусами, в частности, рака шейки матки [10]. Начала развиваться эндокринно-возрастная профилактики рака, основанная на коррекции возрастных нарушений гомеостаза. Показана перспективность применения с этой целью антидиабетических бигуанидов [2].

Приоритетными направлениями первичной профилактики рака, по мнению специалистов [8], являются: борьба с табакокурением; рационализация питания; повышение физической активности и борьба с избыточным весом; уменьшение воздействия канцерогенных химических и физических факторов (производство, жилище, природная среда); профилактика воздействия инфекционных канцерогенных факторов. Показана эффективность этих мероприятий в снижении онкологической заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.А., Беспалов В.Г. Доклиническое и клиническое изучение средств для химиопрофилактики рака. – СПб: Эскулап, 1997.
2. Берштейн Л.М. Бигуаниды: экспансия в практическую онкологию (прошлое и настоящее. – СПб: Эскулап, 2010. – 144 с.
3. Деткин В.А. АИС «Регистр канцерогеноопасных предприятий и лиц, имеющих/имевших производственный контакт с канцерогенными факторами»/ Первичная профилактика рака. – 2007. – Вып.2 (6). – С.27-29.
4. Дикун П.П. Принципы и проблемы санитарно-гигиенической (первичной) профилактики злокачественных опухолей у людей/ В кн. «Общая онкология (руководство для врачей)» /под ред.Н.П.Напалкова – Л.: Медицина, - 1989 – С.237-268.
5. Долл Р., Пито Р. Причины рака. Киев: Наукова думка, 1984. – 256 с.
6. Забежинский М.А., Белицкий Г.А., Ревазова Ю.А. Принципы отбора и скрининга работников канцерогеноопасных производств / В кн. «Профилактика профессионального рака» (составитель В.Б.Смулевич). – М.: Профиздат, 2004. – С.143-178.
7. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных новообразований/ В кн. «Канцерогенез»/ Под ред.Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С.29-85.
8. Ильницкий А.П. Общие принципы профилактики рака/ В кн. «Профилактика профессионального рака» (составитель В.Б.Смулевич). – М.: Профиздат, 2004. – С.7-46.
9. Ильницкий А.П., Соловьев Ю.Н. Некоторые теоретические и организационные вопросы первичной профилактики рака/ в Кн. «Первичная профилактики рака»/под ред. Н.Н.Блохина и А.П.Ильницкого. – М.: ВОНЦ АМН СССР, 1986. – С.5-14.
10. Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Проблемы вакцинотерапии рака шейки матки// Практическая онкология. – 2009. – Т.10, №2. – С.62-70.
11. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2007 году. Ежегодник Популяционного ракового регистра. – СПб, 2008.
12. Напалков Н.П., Анисимов В.Н., Князев П.Г., Лихачев А.Я. Современные представления о механизмах канцерогенеза /В кн. «Общая онкология»/под ред. Н.П.Напалкова. Л.: Медицина, 1989. – С.28-52.
13. Первичная профилактика рака»/под ред. Н.Н.Блохина и А.П.Ильницкого. – М.: ВОНЦ АМН СССР, 1986. – 162 с.
14. Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий/под ред. Н. П. Напалкова, Г.Б.Плисса, П.П.Дикун. – Л., 1984. – 160 с.
15. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Р 2.1.10.1920-04. – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей: М., 2004.
16. СанПин 1.2.2353-08 «Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности». – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей: М., 2008.
17. Смулевич В.Б. Профессия и рак. – М.: Медицина, 2000.
18. Соленова Л.Г. Эпидемиологические исследования и профилактика рака// Первичная профилактика рака. – 2007. – Вып.2(6). – С.3-6.

19. Турусов В.С., Белицкий Г.А., Пылев Л.Н., Кобляков В.А. Механизмы действия и классификации химических канцерогенов/В кн. Канцерогенез./ Под ред.Д.Г.Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С.204-225.
20. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. – СПб: НИИ химии СПбГУ, 1999.
21. Шабад Л.М. О циркуляции канцерогенов в окружающей среде. – М.: Медицина. – 1973.
22. Экология и рак /Быкорез А.И., Рубенчик Б.Л., Слепян Э.И. и др. – Киев: Наукдумка. – 1985. – 256 с.
23. Belogubova E.V., Utybina Y.M., Suvorova I.K., Kuligina E.Sb. et al. Combined CYP1A1/GSTM1 at-risk genotypes are overrepresented in squamous cell lung carcinomas patients but underrepresented in elderly tumor-free subjects//J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.132. – P.327-331.
24. Cancer incidence in five continents. Vol.IV / IARC Sci. Publ. No.42. – Lyon: IARC, 1982.
25. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol.1. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. – Lyon: IARC, 1997. – 202 p.
26. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. – Vol.1-100. – Lyon: IARC. – 1972-2010. <http://monographs.iarc.fr/PDFs/index.php>
27. Mechanisms of carcinogenesis. Contributions of molecular epidemiology/ P.Buffler, J.Rice, R.Baan, M.Bird, P.Boffetta (Eds) / IARC Sci. Publ. No.157. – Lyon: IARC. – 2004.
28. Social inequalities and cancer/ M. Kogevinas, N. Pearce, M. Susser, P. Boffetta (Eds.)/ IARC Sci. Publ. No.138. – Lyon: IARC, 1997. – 412 p.