



ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Т.П. ГОЛИВЕЦ¹
Б.С. КОВАЛЕНКО¹
Е.М. ПАРШКОВ²

¹⁾ *Белгородский государственный научно-исследовательский университет*

²⁾ *Медицинский радиологический научный центр Минздрава", г. Обнинск*

e-mail: golivets@yandex.ru

В работе проведен анализ закономерностей формирования онкологической заболеваемости на популяционном уровне, которые позволили интерпретировать и спрогнозировать ряд спонтанных и индуцированных эффектов канцерогенеза, сделать определенные заключения о регуляции на различных уровнях процессов возникновения и развития злокачественных опухолей. На основании собственного опыта и анализа данных литературы, посвященных онкоэпидемиологии установлено, что заболеваемость злокачественными новообразованиями развивается по строго детерминированной программе, причем независимо от условий проживания населения. Различия могут касаться количественных, а не качественных характеристик онкологической заболеваемости.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, популяционные закономерности онкологической заболеваемости, канцерогенез, генетическая предрасположенность к развитию рака, факторы внешней среды, малые дозы радиации.

Введение. Достижения в борьбе с раком за прошедшие 25-30 лет оказались весьма скромными. Судя по целому ряду публикаций [5, 10, 12, 16], можно констатировать, что успехи в «войне против рака» сводятся, в основном, к достижениям в области ранней диагностики и внедрению новых методов мишенной терапии. Возможных «кандидатов» на основную этиологическую роль в канцерогенезе со времен Вирхова было предложено множество, но все они не стали определяющими [9]. В настоящее время накоплен и продолжает стремительно пополняться массив данных о регуляции канцерогенеза на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях [11, 14, 15], однако полная и последовательная картина генетических процессов, приводящих клетки к опухолевой трансформации, пока отсутствует. Не вызывает сомнений, что это очень сложный механизм, в то же время удивительная стабильность популяционных параметров онкологической заболеваемости, независимо от географии проживания населения [10], позволяет предположить, что в этом механизме есть ключевые, критические факторы, которые запускают процесс канцерогенеза. В противном случае, на популяционном уровне не возникли бы стройные закономерности, а царил мало детерминированный хаос.

Реалии онкоэпидемиологических данных. Проведенный нами дескриптивный эпидемиологический анализ более 200 тыс. впервые выявленных случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) за 25-летний период наблюдения (1981-2005 гг.) среди населения Белгородской и Брянской областей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС [1, 2, 3, 7], данных российской популяционной онкологической статистики [4, 8], а также данных МАИР [10] показал, что для всех популяций людей, независимо от места их проживания, особенностей климатических, социальных, медицинских и многих других условий, суммарная заболеваемость ЗНО по всем нозологическим формам колеблется в небольших пределах (300-400 случаев на 100 тыс. населения). На продолжительном историческом отрезке времени сохраняется постоянным соотношение заболевших мужчин и женщин по различным нозологическим формам. Например, на всех континентах женщины болеют раком щитовидной железы чаще, чем мужчины. На популяционном уровне развитие онкологической заболеваемости как в мужской, так и в женской популяциях строго детерминировано как по отдельным нозологическим формам, так и по совокупности всех злокачественных новообразований. В частности, мальчики болеют злокачественными новообразованиями чаще, чем девочки. Начиная с 20-летнего возраста и примерно до 50 лет женщины болеют раком чаще, чем мужчины, а в более старшем возрасте (65 лет и старше) чаще болеют мужчины. Кроме того, в мужской и женской когортах, изученных нами популяций строго соблюдается характерная структурная иерархия онкологической заболеваемости по различным нозологическим формам [2]. И, наконец, в течение одного жизненного цикла популяции (~70 лет) число впервые выявленных случаев ЗНО удерживается независимо от зоны проживания в диапазоне 15-20% за поколение, причем, примерно в равном соотношении в мужской и женской когортах популяции по суммарным значениям (от 1:1 до 1,2:1 соответственно). Следует заметить, что имеющийся тренд общего роста онкологической заболеваемости не влияет на ее основные популяционные параметры. Такое постоянство развития ЗНО в популяциях можно объяснить тем, что в основе канцерогенеза имеется единое этиологическое начало, которое закреплено на генетическом уровне и с устойчивым постоянством передается из поколения в поколение.

Этиологический фактор канцерогенеза. Согласно нашей гипотезе, основным этиологическим фактором канцерогенеза является несостоятельность генетической программы, обеспечивающей нормальный цикл дифференциации пролиферирующих стволовых клеток или ближайших их потомков [1]. Есть основания предполагать, что изначально «раковая клетка» – это стволовая клетка с дефектом дифференцировки. По другим параметрам, возможно, эта клетка имеет те же характеристики, что и нормальная стволовая клетка. Она сохраняет функцию деления и ангиогенеза, ухода от апоптоза и иммунной атаки.

Это означает, что «раковые» стволовые клетки, равно как и нормальные, в одинаковой степени отвечают на стимул и отмену к пролиферации [9]. При достижении необходимого числа клеток, поступает сигнал на отмену пролиферации. В случае нормы пролиферирующие клетки начинают дифференцироваться и клеточный гомеостаз, характерный для данного органа или ткани, сохраняется в уравновешенном физиологическом состоянии. Напротив, раковые стволовые клетки остаются на стадии пролиферации, расширяя, таким образом, пул стволовых клеток с нарушенной системой дифференцировки. При следующей команде к пролиферации повторится тот же цикл, но при этом еще больше расширится пул раковых стволовых клеток.

Дефект дифференцировки пролиферирующих клеток закрепляется на генетическом уровне и передается из поколения в поколение, создавая, так называемый, генетический онкологический груз, который реализуется на протяжении жизни человека и соответственно популяции в целом. Повторим, что генетический онкологический груз в популяциях людей, согласно онкоэпидемиологическим данным на пяти континентах [10, 16], составляет в настоящее время 15-20% и практически не зависит от условий жизни населения. Именно в такой части популяции в основном развиваются онкологические заболевания.

Формирование спонтанной онкологической патологии в популяции. Процесс трансформации инициированных стволовых клеток с дефектом пролиферации в злокачественные клетки происходит на протяжении всей жизни человека, начиная с внутриутробного органогенеза. Поскольку для каждого органа и ткани характерен свой жизненный цикл клеток, то следует ожидать, что развитие онкологической патологии будет детерминировано согласно развитию и функционированию, как в целом всего организма, так и отдельных его органов и систем. Этим можно объяснить, что для ЗНО различных органов и тканей характерен свой минимальный биологический латентный период, продолжительность которого зависит от скорости обновления клеточной популяции. Например, ЗНО лимфатической и кроветворной ткани выявляются в первые годы жизни детей, для рака предстательной железы латентный период составляет примерно 50 лет. Учитывая тот факт, что в популяциях людей на протяжении длительного времени сохраняется устойчивая иерархия онкологической заболеваемости по отдельным нозологическим формам (локализациям), то можно предположить, что для каждой такой популяции сформировался свой генетический онкологический груз, клиническая реализация которого определяет структуру популяционной онкологической заболеваемости.

Факторы, влияющие на формирование онкологической заболеваемости можно разделить на три категории:

1. реализация генетической программы роста и развития организма;
2. реализация программы гормональной половозрастной регуляции жизнедеятельности организма;
3. реализация действий факторов внешней среды.

Общим для них является стимуляция процессов пролиферации как нормальных, так и раковых стволовых клеток или их ближайших потомков.

1. Реализация генетической программы роста и развития организма. В ходе выполнения этой программы имеется два периода особо высокой пролиферации стволовых клеток – это внутриутробный органогенез и постнатальный рост и развитие органов и систем, который в целом завершается примерно к 20-ти годам. Далее пролиферативная активность снижается и к концу жизни практически прекращается во многих органах и тканях. Под пролиферативный стимул естественно попадут и стволовые раковые клетки. Учитывая тот факт, что раковые стволовые клетки не проходят стадии дифференцировки в силу дефекта программы дифференцировки, следует ожидать прогрессивного расширения пула стволовых раковых клеток. Надо полагать, что их прогрессия будет соответствовать продолжительности жизненного цикла клеток, характерных для различных органов и тканей. Именно эти показатели являются определяющими в продолжительности биологического латентного периода развития рака.

2. Реализация программы гормональной регуляции жизнедеятельности организма. До 4 – 5 – летнего возраста, когда отсутствуют функциональные половые различия у мальчиков и девочек, число впервые выявленных случаев рака развивается примерно в равных соотношениях и в ограниченном числе нозологических форм. Начиная с 6 – 7 – летнего возраста (препубертатный период) в организме мальчиков и девочек вступает в силу гормональная регуляция пола. Максимального уровня она достигает в пубертатном периоде. Сами эндокринные органы и регулируемые



ими органы-мишени начинают интенсивно развиваться и совершенствоваться в функциональном развитии. Естественно, гормональная активность сопровождается стимуляцией пролиферации нормальных органоспецифических стволовых клеток и одновременно с этим имеющихся стволовых клеток, утративших свою дифференцировку. Непосредственно в этот возрастной период, или с определенной отсроченной реакцией, на популяционном уровне обозначаются половые различия в онкологической заболеваемости. Например, соотношение заболеваемости раком щитовидной железы у мальчиков и девочек до 4-летнего возраста составляет примерно 1:1, далее с возрастом это соотношение увеличивается в пользу девочек 1:2,5; 1:3,5 и у взрослых оно составляет 1:7. Причем это характерно для всех популяций, независимо от их условий проживания. Интересными в этом плане являются данные половозрастной онкологической заболеваемости мужчин и женщин в диапазоне от 20 до 50-летнего возраста. На популяционном уровне заболеваемость ЗНО у женщин в этом возрастном периоде статистически значимо выше, чем у мужчин. Эти различия связаны с более интенсивным ростом заболеваемости раком молочной железы, раком шейки матки и тела матки, яичников. Следует заметить, что такая закономерность не зависит от условий проживания [10].

3. Реализация действий факторов внешней среды, в том числе малых доз радиации. Сам факт того, что развитие онкологической патологии в различных популяциях протекает по строго детерминированной программе, может свидетельствовать о второстепенной роли факторов внешней среды в формировании общей онкологической заболеваемости. По отдельным нозологическим формам могут быть свои отличия, но они касаются, как правило, количественных, а не качественных характеристик. Например, меланома кожи чаще развивается в странах с высокой инсоляцией, чем у народов севера. В то же время по другим новообразованиям кожи отмечается зеркальная противоположность. И в том, и в другом случаях неизменным остаются половозрастные параметры развития рака кожи, продолжительность биологического латентного периода и т.д.

В качестве канцерогенного фактора внешней среды наиболее изученными можно считать малые дозы радиации. Наши данные показывают, что малые дозы радиации после аварии на Чернобыльской АЭС не изменили структуру онкологической заболеваемости [2, 3]. Например, рак щитовидной железы у детей развивается исключительно в рамках генетической и гормональной детерминации развития онкологической патологии [6, 13]. Рост числа случаев рака щитовидной железы до 4-х летнего возраста одинаково высок у облученных мальчиков и девочек. Но, уже начиная с 5-летнего возраста, и тем более в старших возрастных группах, заболеваемость у девочек превышает заболеваемость у мальчиков в соотношениях, характерных для спонтанной заболеваемости этой локализации рака (1:2,5; 1:3,5).

Общей реакцией популяции на действие малых доз радиации является сокращение времени минимального срока биологического латентного периода, который, как мы отмечали выше, имеет существенные различия для отдельных локализаций ЗНО. Это означает, что рост радиогенной онкологической патологии будет проявляться по локализациям в более молодом возрасте. Чернобыльские радионуклиды сократили минимальный биологический латентный период в среднем на 5-10 лет. В результате, пик заболеваемости ЗНО по локализациям, которые формируют детскую онкологию при спонтанной ситуации (лимфатическая и кроветворная ткань, головной мозг, кости и суставные хрящи, соединительная и другие мягкие ткани, почки, печень) приходится на возрастные группы 0-4 и 5-9 лет [3, 7]. Кроме того, у облученных детей начинают с большей частотой выявляться ЗНО других локализаций. Например, рак щитовидной железы, молочной железы, яичников, меланомы кожи. В то время как минимальный биологический латентный период для этих локализаций составляет 20-25 лет. Таким образом, можно заключить, что факторы внешней и внутренней среды выполняют функцию промоции канцерогенеза.

Заключение. В данной работе мы не касаемся патогенетических механизмов канцерогенеза, происходящих на цитогенетическом, молекулярно-биологическом и других уровнях. Однако, приведенные нами данные позволяют предполагать, что определяющим в формировании онкологической заболеваемости на популяционном уровне является реализация генетической программы развития фенотипа человека и генетической программы гормональной регуляции жизнедеятельности человека. Именно реализация в течение жизни этих программ обеспечивает стабильность половозрастной онкологической заболеваемости независимо от зоны проживания населения. Внешние факторы, в том числе радиация, не являются прямыми генотоксичными агентами и выполняют в основном роль промоции канцерогенеза по строго детерминированной генетической программе онкопроцесса и преимущественно в той части популяции, которая предрасположена к развитию рака. Эта предрасположенность составляет в настоящее время 15-20% в каждой популяции за поколение (~70 лет).

Предложенная идея популяционного канцерогенеза, основанная на принципах генетической предрасположенности развития рака, позволяет объяснить многие стороны клинической онкоэпидемиологии, что, возможно, в дальнейшем позволит проводить целенаправленный поиск генетического маркера (маркеров), идентифицировать новорожденных на наличие дефектного гена (генов) дифференцировки стволовых клеток, по этому признаку выделить группу онкологического риска и разработать профилактические контрмеры.



Литература

1. Голивец Т.П., Коваленко Б.С., Паршков Е.М. и соавт. Медико-биологические закономерности развития злокачественных новообразований на популяционном уровне: обоснование популяционной концепции канцерогенеза // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 22, вып. 16/2. – С. 214-225.
2. Голивец Т.П. Популяционные закономерности развития заболеваемости злокачественными новообразованиями в постчернобыльский период. Автореферат дисс.... д.м.н. : Ростов-на-Дону. – 2012. – 45 с.
3. Голивец Т.П., Коваленко Б.С., Паршков Е.М. и соавт. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей Белгородской области в постчернобыльский период // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4, вып. 13/2. – С. 32-39.
4. Злокачественные новообразования в России в 1980-1995 гг. / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Ременник Л.В. – М.: МНИОИ, 1998. – 167 с.
5. Канцерогенез / Под ред. Заридзе Д.Г. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
6. Паршков Е.М., Соколов В.А., Прошин В.Ф., Степаненко В.Ф. Рак щитовидной железы у детей и взрослого населения Брянской области после аварии на Чернобыльской АЭС // Вопр. онкол. – 2004. – Т. 50. – № 5. – С. 533-539.
7. Паршков Е.М., Соколов В.А., Голивец Т.П. и соавт. Половозрастная закономерность развития онкопатологии у населения, проживающего на загрязненных территориях после чернобыльской аварии // Радиация и риск: бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра. – 2009. – Т. 18, № 3. – С. 54-76.
8. Сборники «Злокачественные новообразования в России», изданные МНИОИ в 1986-2006 гг.
9. Черезов А.Е. Общая теория рака – тканевый подход. – М.: Изд. МГУ, 1997.
10. Cancer Incidence in Five Continents / Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Rasmussen L., Young J. (Eds.), Vol. 8 (IARC Scientific Publications), Lyon, 2003. – 781 p.
11. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // Nature. – 2007. – Vol. 447. – P. 1087-1095.
12. Leaf C. Why we're losing the war on cancer (and how to win it) // Fortune. – 2004. Vol. 149. – P. 76-82, 84-6, 88 passim.
13. Parshkov E., Sokolov V., Tsyb A., Proshin A., Barnes J. Radiation-induced thyroid cancer: what we know and what we really understand. // Int. J. Low Radiation. – 2004. –Vol. 1. – № 3. – P. 267-278.
14. Weinberg R.A. The Biology of Cancer. – Garland Science, 2006. – 864 p.
15. Wicha M.S., Liu S., Dontu G. Cancer stem cells: an old idea – a paradigm shift // Cancer. Res. – 2006. – Vol. 4 – P. 1883-1890.
16. World Cancer Report / Stewart B.W. and Kleihues P (Eds). – IARC Press. Lyon, 2003. – 351 p.

POPULATION PATTERNS OF DEVELOPMENT OF CANCER INCIDENCE

T.P. GOLIVETS¹
B.S. KOVALENKO¹
E.M. PARSHKOV²

¹⁾ *Belgorod National
Research University*

²⁾ *Federal State Institution “Medical
Radiological Research Center” of the
Ministry of Health of the Russian
Federation*

e-mail: golivets@yandex.ru

In this work the analysis of the regularities of formation of cancer incidence at the population level was done, which allowed us to interpret and predict the number of spontaneous and induced effects of carcinogenesis, to make certain conclusions about regulation at different levels of the emergence and development of malignant tumors. On the basis of our own experience and analysis of the literature on oncoepidemiology it was installed that the malignant neoplasms develop in a strictly deterministic program, regardless of the living conditions of the population. Differences may relate to quantitative, but not qualitative characteristics of cancer incidence.

Keywords: malignant neoplasms, population regularity to cancer incidence, carcinogenesis, genetic predisposition to develop cancer, environmental factors, low doses of radiation.