

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ: СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА КОЖИ И БОРЬБЫ С НИМ В КЛИНИКЕ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

УДК 612.79; 616-006

Труханов А.И., Алекперова Т.В., Шугинина Е.А., Жученко Н.А., Чепурина Е.В., Рассохина О.И.

Клиника активного долголетия «Институт Красоты на Арбате», Москва, Россия

NEW LOOK AT OLD PROBLEMS: THE STRATEGY FOR THE PREVENTION OF SKIN CANCER AND COMBAT CLINICAL ACTIVE LONGEVITY

Truhanov Al., Alekperova Tv., Shuginina Ea., Zhuchenko Na., Chepurina Ev., Rassokhina Ol.

Clinic of active longevity «Institute of Beauty on the Arbat», Moscow, Russia

Введение

Профилактика онкологических заболеваний – одна из важнейших задач AntiAge-медицины. Согласно Информационному бюллетеню ВОЗ №310 (Май 2014 г.) онкологические заболевания включены в число десяти ведущих причин смерти населения. В 2012 году смертность только от рака легких трахеи и бронхов составила 1,6 млн. человек, и увеличилась на 400 млн. человек по сравнению с 2000 годом.

Злокачественные опухоли кожи (немеланомные новообразования и меланома) являются наиболее частым видом рака и составляют более 50% от общего числа опухолевых заболеваний. На меланому приходится 4% от всех злокачественных опухолей кожи, но она вызывает 79% смертельных исходов от всех опухолей кожи (Противораковое общество России, www.prog.ru). Именно поэтому 1999 в Европе создан комитет по профилактике рака кожи – Euromelanoma. Своевременность и правильность этого шага подчеркивает принятая в мае 2005 года, резолюция 58-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения о профилактике рака и борьбе с ним (WHA58.22). В этом документе обозначены четыре компонента борьбы с раком – профилактика, раннее выявление, диагностика и лечение, а также паллиативная помощь [1–4].

По мнению ВОЗ (Девятое пленарное заседание, 25 мая 2005 г. A58/VR/9), по меньшей мере, одна треть всех случаев заболевания раком предотвратима.

Профилактика предлагает самую эффективную по стоимости долгосрочную стратегию для борьбы с раком:

- Освобождение от табачной зависимости – табакокурения и употребления бездымного табака (называемого также оральным табаком, жевательным табаком или нюхательным табаком), которая приводит к развитию многих типов рака, включая рак легких, пищевода, гортани, ротовой полости, горла, почек, мочевого пузыря, поджелудочной железы, желудка и шейки матки.
- Регулярная физическая активность и поддержание здорового веса наряду со здоровым питанием значительно снижают риск развития рака пищевода, ободочной и прямой кишки, молочной железы, слизистой оболочки матки и почек.

- Преодоление алкогольной зависимости – профилактика рака полости рта, глотки, гортани, пищевода, печени, ободочной и прямой кишки, молочной железы.
- Вакцинация и другие меры профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний, так как инфекционные агенты приводят почти к 22% случаев смерти от рака в развивающемся мире и к 6% – в промышленно-развитых странах. Доказано, что вирусный гепатит В и С приводит к развитию рака печени; вирус папилломы человека – к развитию рака шейки матки; бактерия *Helicobacter pylori* повышает риск развития рака желудка. В некоторых странах паразитарная инфекция шистосомоз повышает риск развития рака мочевого пузыря, а в других странах печеночная двуустка повышает риск развития холангиокарциномы желчных протоков.
- Охрана окружающей среды, так как загрязнение воздуха, воды и почвы канцерогенными химическими веществами приводит к 1–4% всех раковых заболеваний (МАИР/ВОЗ, 2003 г.).
- Охрана труда: более 40 веществ, смесей и обстоятельств воздействия на рабочих местах являются канцерогенными по отношению к людям и входят в категорию канцерогенов, связанных с профессиональной деятельностью (Siemiątycki et al., 2004). Эти канцерогены имеют причинную связь с раком легких, мочевого пузыря, гортани и кожи, а также с лейкемией и раком носоглотки, мезотелиомой (рак плевры или грудной полости).
- Защита от излучения. Канцерогеном для человека является ионизирующее излучение, которое может приводить к развитию лейкемии и к образованию ряда плотных опухолей и представляет более высокий риск для молодых людей. Ионизирующее излучение опасно для лиц, подвергающихся воздействию излучения в медицинских целях и в связи с профессиональной деятельностью, а также воздействие газа радона, содержащегося в почве и строительных материалах, на лиц в местах их проживания и вызывает от 3 до 14% всех раковых заболеваний легких. Это вторая по значимости после табачного дыма причина развития рака легких. Уровни содержания радона в домах

можно уменьшить путем улучшения вентиляции и герметичности полов и стен. Ионизирующее излучение является важным диагностическим и терапевтическим инструментом. Радиологические медицинские процедуры должны назначаться в соответствующих случаях и проводиться надлежащим образом для обеспечения того, чтобы преимущества излучения превышали связанные с ним потенциальные риски с тем, чтобы уменьшить дозы излучения, не вызванные необходимостью, особенно среди детей.

- **Фотозащита.** Ультрафиолетовое (УФ) излучение и, в частности, солнечное излучение является канцерогенным для человека, вызывая все основные типы рака кожи, такие как базальноклеточная карцинома (БКК), плоскоклеточная карцинома (ПКК) и меланома. В глобальных масштабах в 2000 году было диагностировано более 200 000 случаев меланомы и произошло 65 000 связанных с меланомой случаев смерти. Использование солнцезащитных средств и защитной одежды, позволяющее избежать чрезмерного воздействия, является эффективной профилактической мерой. Испускающие УФ устройства для искусственного загара в настоящее время также классифицируются как канцерогенные для людей на основе их связи с раковыми заболеваниями кожи и с меланомой глаз.

Материалы и методы

Профилактика рака кожи в условиях клиники активного долголетия включает общественные и персонализированные программы. Самым мощным общественным проектом профилактики онкологических заболеваний кожи стал День диагностики меланомы. Эта акция, начатая в Бельгии в 1999 году, распространилась в 29 странах, от Швеции до Кипра, Мальты, Ирландии и России, стала паневропейской. В России впервые День диагностики меланомы был проведен в 2007 году, благодаря инициативе Национального альянса дерматовенерологов и косметологов. В 2007 г. президент НАДК д.м.н. проф. Н.Н.Потекаев вошел в комитет Евромеланомы как председатель российского комитета. Основные задачи комитета Евромеланомы: повышение профессиональной компетенции врачей и просвещение населения по вопросам дерматоонкологии в соответствии с официальной линией Европейской ассоциации дерматоонкологии [5–8].

Важнейшим достижением комитета Евромеланомы в России и Национального альянса дерматологов и косметологов стало внедрение клиническую практику дерматоскопии [9–10]. Внедрение этого метода в нашей стране связано с проведением обучения врачей (дерматовенерологов, косметологов, онкологов и др.) этому методу диагностики, созданием первого отечественного руководства по дерматоскопии, разработкой и внедрением в практику программы краткосрочного повышения квалификации по дерматоскопии для врачей дерматовенерологов, онкологов и врачей общей практики (72 час.) Общественную акцию День диагностики меланомы поддерживали комитет по здравоохранению Госдумы РФ, департамент здравоохранения города Москвы и других городов, врачи – дерматовенерологи, косметологи, онкологи и других специальностей, средства массовой информации. Логистическим спонсором Дня диагностики меланомы стала французская лаборатория Ла Рош Позе. В 2015 году очередной День диагностики меланомы будет проведен 25 мая.

Персонализированные программы профилактики рака в клинике активного долголетия включают выявление предикторов опухолевого роста и превентивные

меры. Иллюстрацией такой тактики ведения пациента является приведенное ниже клиническое наблюдение:

Пациентка Ю., 48 лет, находится под наблюдением клиники с 23-х лет, когда в правой скуловой области было иссечено меланомоопасное новообразование – голубой невус, клеточный вариант (рис. 1).

По словам пациентки синюшно-серый узелок диаметром до 0,4–0,5 см в правой скуловой области существовал с раннего детства, однако в последний месяц увели-



Рис. 1. Пациентка Ю. 23 г. Голубой невус (клеточный вариант).

чилось в размере и появилась болезненность при пальпации. Клинически это новообразование было расценено как гломус-ангиома Барре-Массона. Однако гистологическое исследование выявило голубой невус клеточный (пролиферирующий).

В целях профилактики развития меланомы пациентка находилась под наблюдением онколога Института Красоты, избегала ультрафиолетового облучения, отказавшись от загара и предпочитая «зимний» отдых. При очередном осмотре пациентка пожаловалась на появление ощущения «набухания» пигментного невуса на задней поверхности левой голени, увеличение размера невуса и изменение его окраски: на коричневом основном фоне появление более темных почти черных и более светлых бежевых вкраплений (рис. 2).



Рис. 2. Пациентка Ю. 48 лет. Меланома кожи на задней поверхности левой голени (фото).

При дерматоскопии: асимметричное, полихромное меланоцитарное новообразование (рис. 3).

Клинический и дерматоскопический диагноз: меланома. Гистологический диагноз: Меланома, толщина по Бреслоу 0,07 см.

Таким образом, благодаря динамическому наблюдению в клинике активного долголетия была обеспечена ранняя диагностика меланомы у пациентки с меланомоопасным невусом в анамнезе, своевременное лечение, пятилетняя выживаемость.



Рис. 3. Пациентка Ю. 48 лет. Меланома кожи на задней поверхности левой голени (фотодерматоскопия).

Пациентка И., 57 лет, обратилась по поводу новообразования на коже нижней трети правого предплечья. Существует с раннего детства. Врачами расценивалось сначала как монгольское пятно, затем как голубой невус (рис. 4).



Рис. 4. Пациентка И. 57 лет. Новообразование кожи: голубой невус или гемангиома? (фото).

При осмотре: пятно синюшно-серого цвета. На фоне пятна по его нижнему краю два участка (0,1 x 0,1 мм) окрашены более интенсивно. Границы очага поражения несколько размыты, размер 0,8 x 2,3 см. При дерматоскопии: на фоне гомогенной голубой пигментации интенсивно окрашенные линейные полосы шириной 0,1–0,2 мм, расположенные параллельно на расстоянии 1 мм (рис.5).

При ультразвуковом сканировании: в дерме обнаружены гипэхогенные зоны (рис.6).

При доплерографии: в очаге поражения выявлены признаки венозного полнокровия (рис. 7, 8, 9).

Клинический диагноз: гемангиома, синдром Бина (?) предполагает следующий план обследования: 1) колоноскопия (при выявлении полипоза кишечника – динамическое наблюдение онколога); 2) генетическое тестирование с целью выявления наследственной патологии и разработки персонализированной программы превентивных мер, обеспечивающих активное долголетие.

С позиций генетической классификации заболеваний человека большинство злокачественных новообразований относится к болезням, обусловленным мутациями в соматических клетках. Наряду с этим существуют и наследственные формы опухолей, обязательным компонентом развития которых является наследование ген-

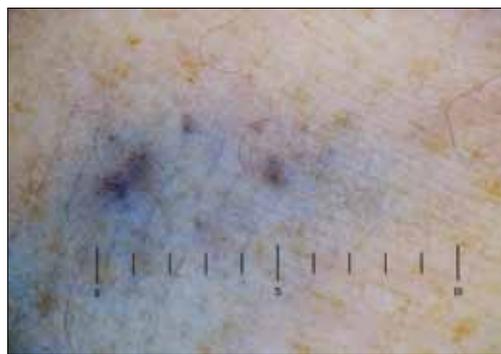


Рис. 5. Пациентка Ю. 48 лет. Меланома кожи на задней поверхности левой голени (фото).

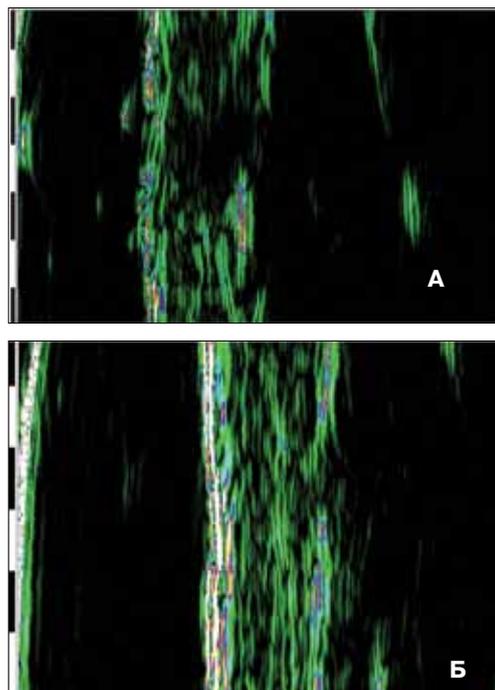


Рис. 6. Пациентка И. 57 лет. УЗИ кожи

ной мутации через половые клетки родителей. На каждом из этапов формирования опухоли разворачиваются скоординированные в патологическом направлении процессы, сначала на молекулярном, а затем на клеточном уровне.

Программа онкоскрининга, внедренная в клинике Активного долголетия, состоит из трех этапов.

Первый этап – определение генов предрасположенности к онкологическим заболеваниям. В основе этого тестирования (базовая панель) лежит анализ индивидуальных способностей организма активировать или дезактивировать попадающие в организм канцерогены экзогенной или эндогенной природы. К эндогенным факторам, негативно влияющим на разные органы, можно причислить следующие: УФ излучение (мишень – кожа), красное мясо (мишень – толстый кишечник), бензоперен в составе сигаретного дыма (мишень – легкие) и др.; к экзогенным – некоторые гормоны. Детоксикационный потенциал организма определяет и влияет на риск возникновения онкопролиферативных заболеваний в разных органах.

Наиболее изученными ферментами, влияющими на метаболизм канцерогенных веществ, являются ферменты, кодируемые генами семейства цитохрома P450, которые участвуют в метаболизме ряда канцерогенных веществ, а именно ПАУ (полициклические ароматические углево-

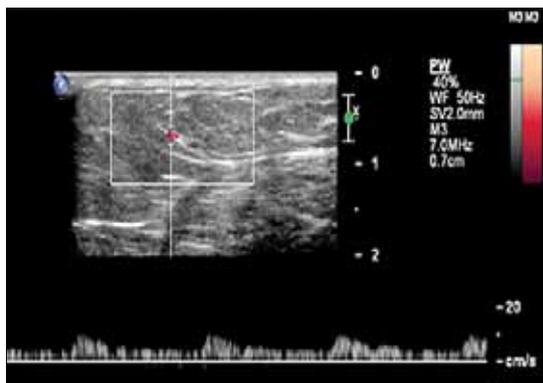


Рис. 7. Пациентка И. 57 лет. Ультразвуковая доплерограмма верхней трети правого предплечья в области новообразования. На графике представлен венозный кровоток с признаками «венозного шума».

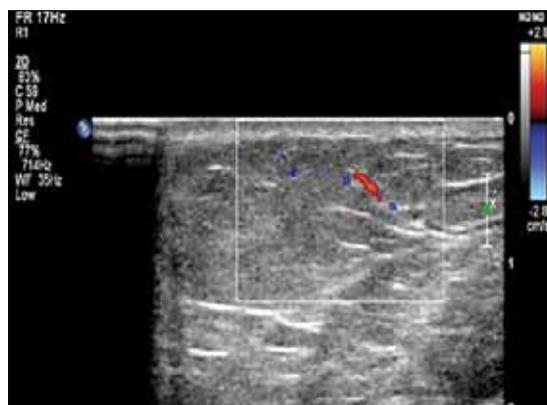


Рис. 8. Пациентка И. 57 лет. Ультразвуковая доплерограмма верхней трети правого предплечья в области новообразования в режиме цветового картирования в косо-продольной проекции. На расстоянии 3 мм от дермы красным цветом визуализируется просвет сосуда, диаметр которого около 1 мм.

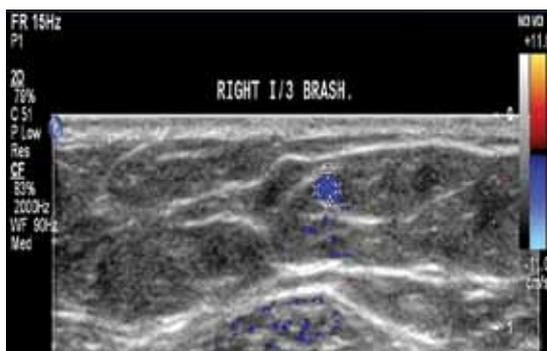


Рис. 9. Пациентка И. 57 лет. Ультразвуковая доплерограмма верхней трети правого предплечья в области новообразования в режиме цветового картирования в поперечной проекции сканирования. На расстоянии 3 мм от дермы синим цветом визуализируется округлый просвет сосуда, диаметр которого 1,3 мм.

дороды), гетероциклических аминов, ариламинов, нитрозаминов, афлатоксинов, стероидов и др. Например, ген CYP1A1 экспрессируется в легком, катаболизирует ПАУ и ариламины, от уровня его экспрессии зависит риск развития рака легкого. Таким образом, канцерогенный эффект ПАУ или других канцерогенных веществ является результатом взаимодействия между метаболическими процессами, ведущими к активации или детоксикации канцеро-

генных веществ, а также индивидуальной способности организма восстанавливать ДНК. Базовая панель позволяет на первом этапе определить для человека органы-мишени, не способные сопротивляться или бороться с канцерогенными факторами. Клиницисту базовая панель позволяет, опираясь на семейный анамнез, фенотипические и клинические данные, формировать группы риска.

Второй этап – диагностика конкретных генетических мутаций, лежащих в основе опухолевого роста. Известны специфические молекулярные маркеры, на их основе разработаны тесты ранней диагностики опухолей. Так, при семейной форме рака молочной железы тестируются гены наследственных форм рака (BRSA1, BRSA2), которые являются причиной около 30–40% семейных случаев рака молочной железы. Для выявления соматических мутаций существуют специализированные панели. Установлены также специфические молекулярные маркеры развития меланомы кожи в группах риска (наследственные и спорадические случаи). На основе ДНК-маркеров разработаны диагностические панели меланомы кожи.

Ген CDKN2A. Примерно у 70% людей, у которых выявляется мутация гена CDKN2A, развивается меланома кожи в течение жизни. Мутации в этом гене являются наиболее распространенной причиной наследственной меланомы.

Ген MC1R. Существует все больше доказательств того, что вариации в гене MC1R совместно с мутациями в гене CDKN2A увеличивают риск развития меланомы. Этот ген отвечает за определенные фенотипические признаки: светлая кожа, рыжие волосы, а главное – чувствительность к УФ излучению.

Ген MDM2. В 2009 году были опубликованы данные исследования, демонстрирующие, что мутация в этом гене у женщин увеличивает риск развития меланомы в более молодом возрасте (моложе 50-ти лет). Однако эта зависимость не выявлена у мужчин.

Риск значительно увеличивается при выявлении всех трех мутаций, в трех генах.

Соматические мутации в генах BRAF, EGF, P16 связаны с ненаследственными формами меланомы кожи, ген BRAF определяет эффективность терапии меланомы.

Третий этап – мониторинг молекулярных и цитогенетических маркеров. Эти маркеры обнаруживаются задолго до клинических признаков малигнизации, что позволяет вовремя начать более тщательную диагностику и превентивную терапию. Рекомендуется применять в рамках ежегодных диспансеризаций и в группах риска оценку метилирования ДНК и цитогенетического статуса. Изменения в экспрессии гена без изменения его нуклеотидной структуры относятся к эпигенетической регуляции. Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов можно определить как наследственный код, отличный от геномной последовательности нуклеотидов. К функциональным маркерам эпигенетической регуляции относится метилирование ДНК.

Диагностическая ценность тестирования метилирования ДНК определяют следующие факторы:

1. целый ряд генов, вовлеченных в канцерогенез, инактивируется посредством метилирования (CDKN2A, p16, p14, RB1, LKB, ER, RAR2 β, VHL, DAP, MGMT, CDI и др.);
2. определяется метилирование только тех генов, которые вовлечены в канцерогенез. Метилирование в ДНК из нормальных тканей не наблюдается;
3. метилирование является одним из наиболее ранних событий в канцерогенезе;

4. разработаны эффективные методы, позволяющие проводить качественный и количественный анализ метилирования ДНК.

Диагностика метилирования ДНК позволяет определить заболевание на ранних стадиях опухолеобразования.

Оценка цитогенетического статуса на основе микроядер в буккальном эпителии человека является современным методом для индивидуальной диагностики состояния здоровья человека и его мониторинга. Изменения,

диагностируемые с помощью этого метода, отражают состояние нестабильности генома человека, которое может быть связано с дебютом и/или развитием онкологического процесса.

Заключение

Таким образом, в условиях клиники активного долголетия открываются широкие возможности для реализации как общественных, так и персонализированных программ профилактики рака кожи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Mubarak M Al-Shraim \Angiomatoid giant cellular blue nevus of vaginal wall associated with pregnancy.
2. W. B. Bean. Vascular spiders and related lesions of the skin. Springfield, Illinois, Thomas, 1958; p. 178–185.
3. Brian S. Shumway, Yeshwant B. Rawal, Carl M. Allen, John R. Kalmar, Cynthia M. Magro \Oral Atypical Cellular Blue Nevus: An Infiltrative Melanocytic Proliferation \Head and Neck Pathol (2013) 7: 171–177.
4. M. Carr, BSc, DDS, MD; * Christopher G. Jamieson, MB BS, FRCSC; † Geeta Lal, BSc \BLUE RUBBER BLEB NEVUS SYNDROME Michele CJS, Vol. 39, No. 1, February 1996.
5. Loghavi S, Curry JL, Torres-Cabala CA, Ivan D, Patel KP, Mehrotra M, Bassett R, Prieto VG, Tetzlaff MT \Melanoma arising in association with blue nevus: a clinical and pathologic study of 24 cases and comprehensive review of the literature. \Mod Pathol. 2014 Nov; 27(11):1468–78.
6. Longo, Scope A, Lallas A, Zalaudek I, Moscarella E, Gardini S, Argenziano G, Pellacani G. \Blue lesions. Dermatol Clin. 2013 Oct;31(4):637–47C1.
7. Carlos Augusto Real Martinez, Murilo Rocha Rodrigues, Daniela Tiemi Sato, Paulo Pedroso Silveira Júnior, Rafael Fernandes Gama, Christian Borna Mattavelli, and José Aires Pereira \Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome as a Cause of Lower Digestive Bleeding \ Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Surgery Volume 2014.
8. Richard Martin, Md; Patric Emanuel, Md, \Combined Cellular Blue Nevus and Trichoepithelioma \ Clinical aesthetic dermatology August 2013 Volume 6 Number 8.
9. Xue-Li Jin, Zhao-Hong Wang, Xi-Bin Xiao, Lian-Sheng Huang, Xiao-Ying Zhao \Blue rubber bleb nevus syndrome: A case report and literature review \ World J Gastroenterol 2014 December 7; 20(45): 17254–17259.
10. Nozomi Yoneia, Ayako Kimuraa, Fukumi Furukawa \Common Blue Nevus with Satellite Lesions Needs a Differential Diagnosis from Malignant Melanoma \ Case Rep Dermatol 2013;5:244–247.

РЕЗЮМЕ

Профилактика онкологических заболеваний – одна из важнейших задач AntiAge-медицины. Онкологические заболевания включены в число десяти ведущих причин смерти населения. Злокачественные опухоли кожи (немеланомные новообразования и меланома) являются наиболее частым видом рака и составляют более 50% от общего числа опухолевых заболеваний. По мнению ВОЗ одна треть всех случаев заболевания раком предотвратима. Профилактика предлагает эффективную долгосрочную стратегию для борьбы с раком: освобождение от табачной зависимости, регулярная физическая активность и поддержание здорового веса тела; преодоление алкогольной зависимости; вакцинация и другие меры профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний; охрана окружающей среды; охрана труда; защита от излучения; фотозащита. Профилактика рака кожи в условиях клиники активного долголетия включает общественные и персонализированные программы. Мощным общественным проектом профилактики онкологических заболеваний кожи стал День диагностики меланомы. В России впервые День диагностики меланомы был проведен в 2007 году. Важнейшим достижением стало внедрение в клиническую практику дерматоскопии. Персонализированные программы профилактики рака в клинике активного долголетия включают выявление предикторов опухолевого роста и превентивные меры. Программа онкоскрининга состоит из трех этапов. Первый этап – определение генов предрасположенности к онкологическим заболеваниям. Второй этап – диагностика конкретных генетических мутаций, лежащих в основе опухолевого роста. Третий этап – мониторинг молекулярных и цитогенетических маркеров. Оценка цитогенетического статуса на основе микроядер в буккальном эпителии человека – современный метод для индивидуальной диагностики состояния здоровья человека и его мониторинга. Изменения, диагностируемые с помощью этого метода, отражают состояние нестабильности генома человека, которое может быть связано с дебютом и/или развитием онкологического процесса.

Ключевые слова: рак кожи, меланома, профилактика рака кожи, онкоскрининг, дерматоскопия.

ABSTRACT

Prevention of cancer - one of the most important tasks of AntiAge-medicine. Oncological diseases included among the ten leading causes of death of the population. Malignant tumors of the skin (non-melanoma and melanoma tumors) are the most common type of cancer, and more than 50% of the total number of neoplastic diseases. According to the WHO, one third of all cancer cases are preventable. Prevention offers effective long-term strategy to fight cancer: Tobacco Free, regular physical activity and maintaining a healthy body weight; overcoming alcohol addiction; vaccination and other measures of prevention of infectious and parasitic diseases; environmental protection; occupational Safety and Health; protection against radiation; photoprotection. Prophylaxis of skin cancer clinic active longevity includes public and personalized program. A powerful community project prevention of cancer of the skin became day diagnosis of melanoma. In Russia, the first day of diagnosis of melanoma was conducted in 2007. The most important achievement was the dermoscopy introduction into clinical practice. Personalized cancer prevention program at the clinic active longevity include the identification of predictors of tumor growth and prevention. Oncoscreening program consists of three phases. The first stage - the definition of a gene predisposing to cancer. The second step - the specific diagnosis of genetic mutations underlying tumor growth. The third stage - the monitoring of molecular and cytogenetic markers. Evaluation of cytogenetic status on the basis of micronuclei in human buccal epithelium - a modern method of diagnosis for individual human health and its monitoring. Changes diagnosed with this method, reflect the state of instability in the human genome that can be linked to the opening and / or development of cancer process..

Keywords: skin cancer, melanoma, skin cancer prevention, oncoscreening, dermatoscopy.

Контакты:

Чертушкин Валерий: E-mail: vs@beka.ru