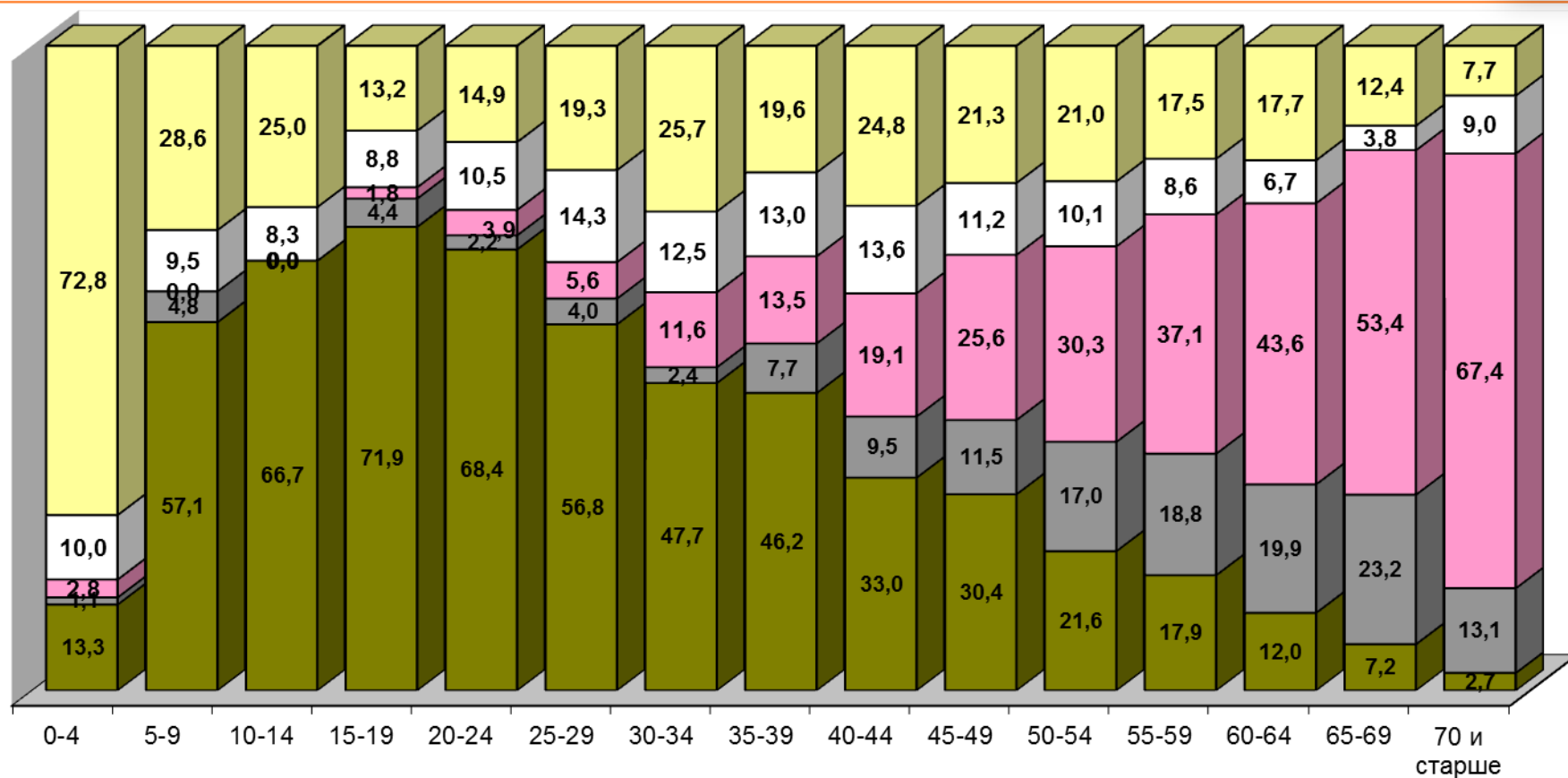


Эпидемиология онкологических заболеваний

Нозологическая структура смертности в различных возрастных группах



■ от несчастных случаев, отравлений и травм

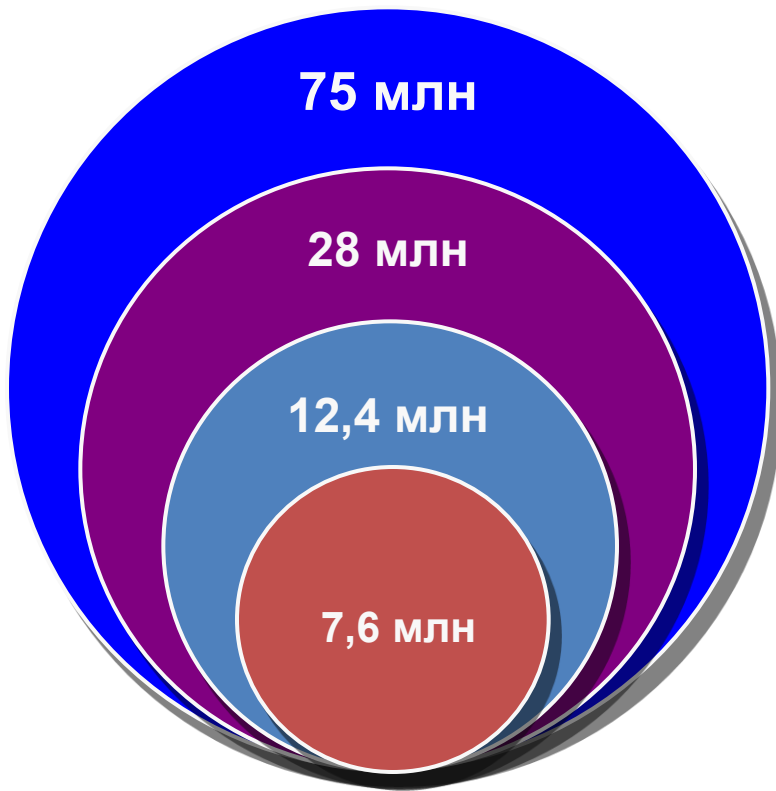
■ новообразования

■ болезни системы кровообращения

□ симптомы и неточно обозначенные состояния

□ прочие заболевания

Статистические данные



к 2030 году число заболевших приблизится к 75 млн.



28 млн. человек на планете больны раком



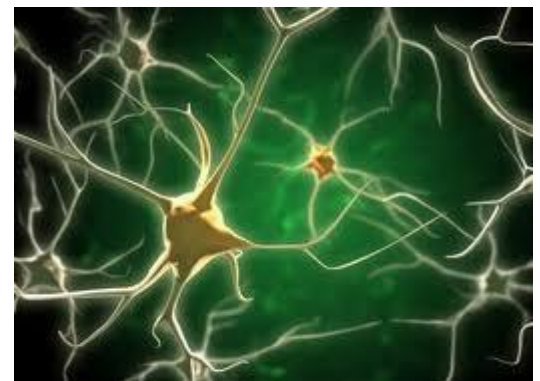
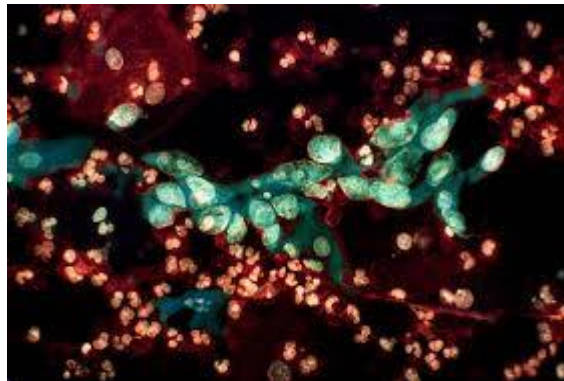
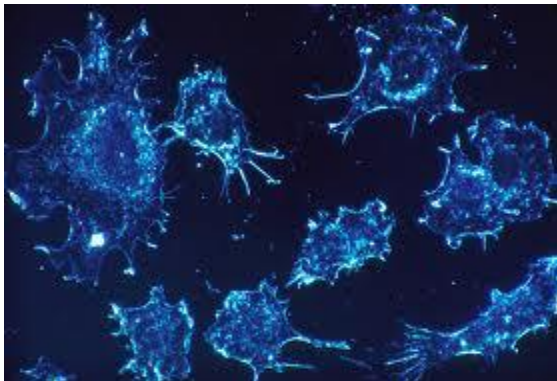
12,4 млн. новых случаев в год



7,6 млн. летальных исходов

Злокачественные новообразования

- Группы аномально растущих клеток, рост которых обусловлен множественными изменениями в генной экспрессии с результирующим дисбалансом между клеточной пролиферацией и апоптозом. Эти группы клеток могут инвазировать в нормальные ткани и метастазировать в отдаленные участки тела, приводя к серьезным, без лечения - фатальным нарушениям гомеостаза



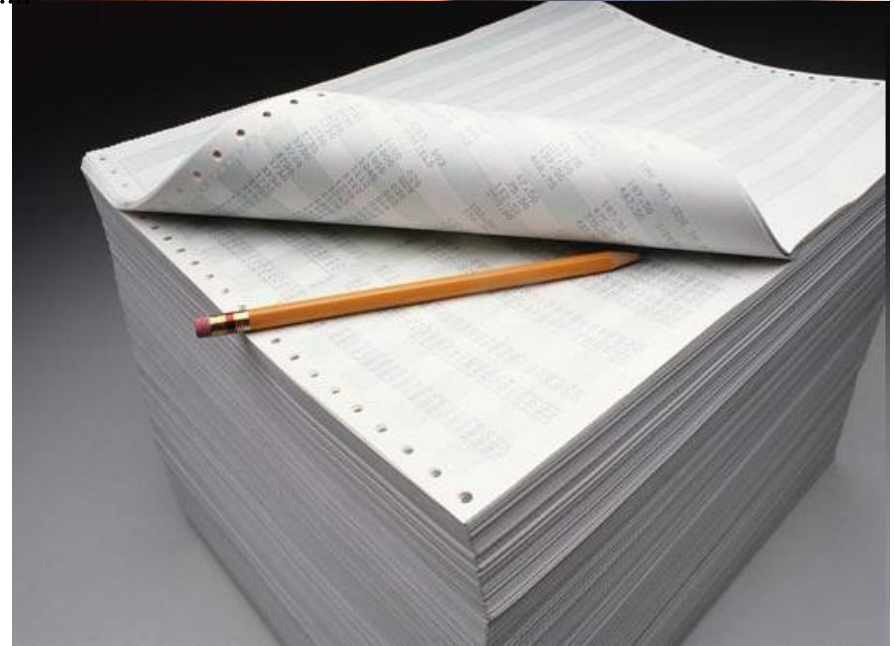
Концепция эпидемиологии рака

Цель – снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности от рака

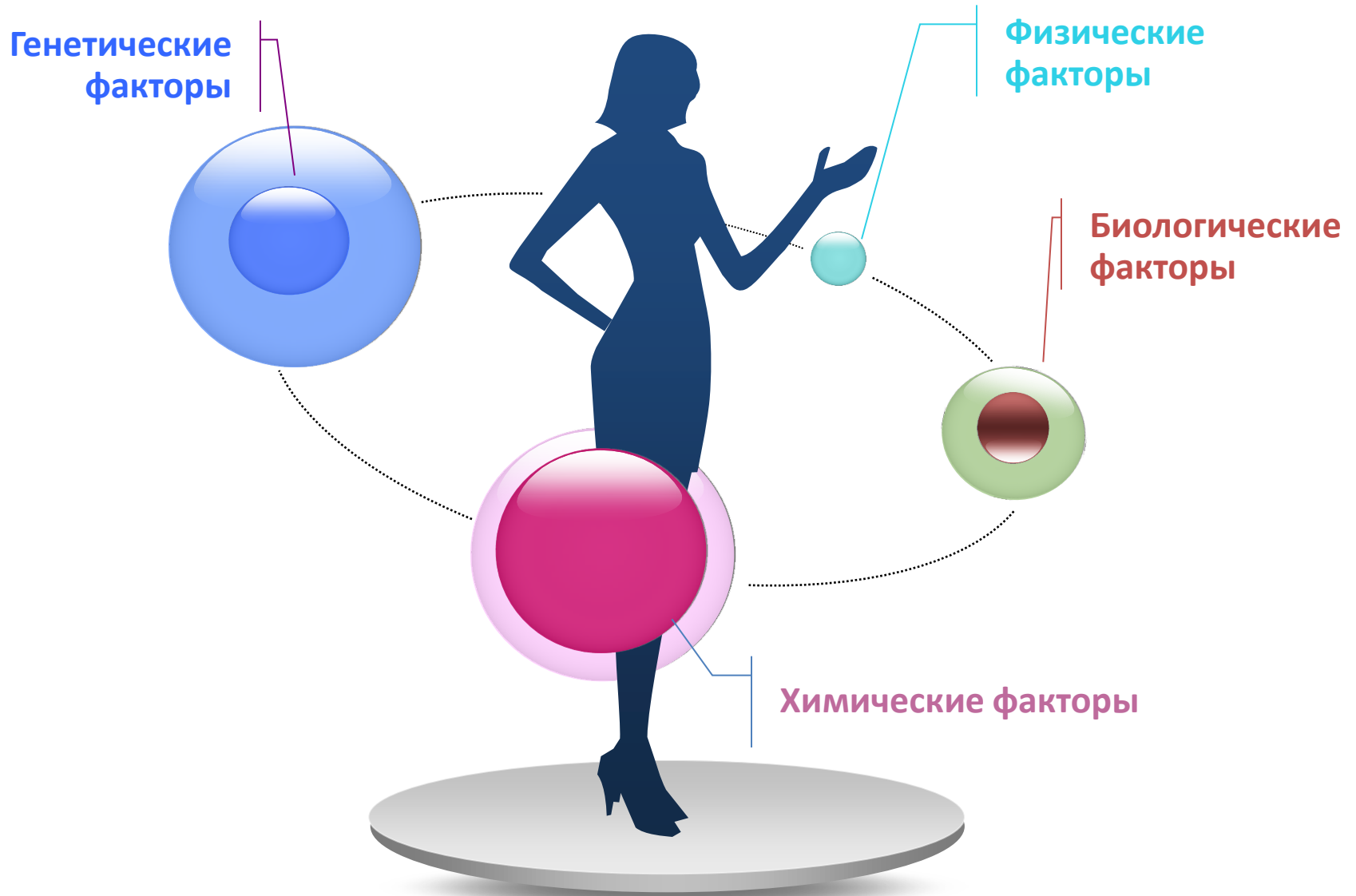
Методы - выявление этиологических и патогенетических факторов посредством эпидемиологического анализа с последующей разработкой программы профилактических мер

Общая методология исследований:

- Обзор литературы по проблеме, разработка протокола исследования
- Сбор данных (отбор проб биоматериала, анкетирование)
- Обработка и анализ данных
- Выявление искомых факторов и разработка профилактической программы



Человек и этиологические факторы рака



Физические этиологические факторы



Ионизирующее излучение

Экспозиция высокими дозами

Дозы в 500-2000 мЗв могут привести к развитию лейкоз, лимфом, остеогенных сарком, опухолей ЦНС, рака щитовидной железы, легкого, молочной железы, пищевода, желудка, печени, мочевого пузыря

Экспозиция низкими дозами

Средняя доза в год на человека - $\approx 3,4$ мЗв (88% от природных источников и 12% от медицинских процедур)

Генетическая предрасположенность

Может усиливать эффект от низких доз радиации.
 $\approx 3\%$ населения имеют повышенную чувствительность к ионизирующему излучению

Неионизирующее излучение

Факторы, влияющие на уровень экспозиции

Географическая широта и долгота, высота над уровнем моря, время года, суток, облачность, загрязнение воздуха, покрытие поверхности земли, толщина атмосферного слоя

Виды рака и их связь с типами экспозиции

Плоскоклеточная карцинома – хроническая экспозиция (голова, шея, кисти, предплечья, голени, стопы)

Меланома – нерегулярная интенсивная экспозиция (туловище, плечи, верхние, нижние конечности, лицо)

Базально-клеточная карцинома – оба типа экспозиции

Зависимость риска развития рака от пола и расы

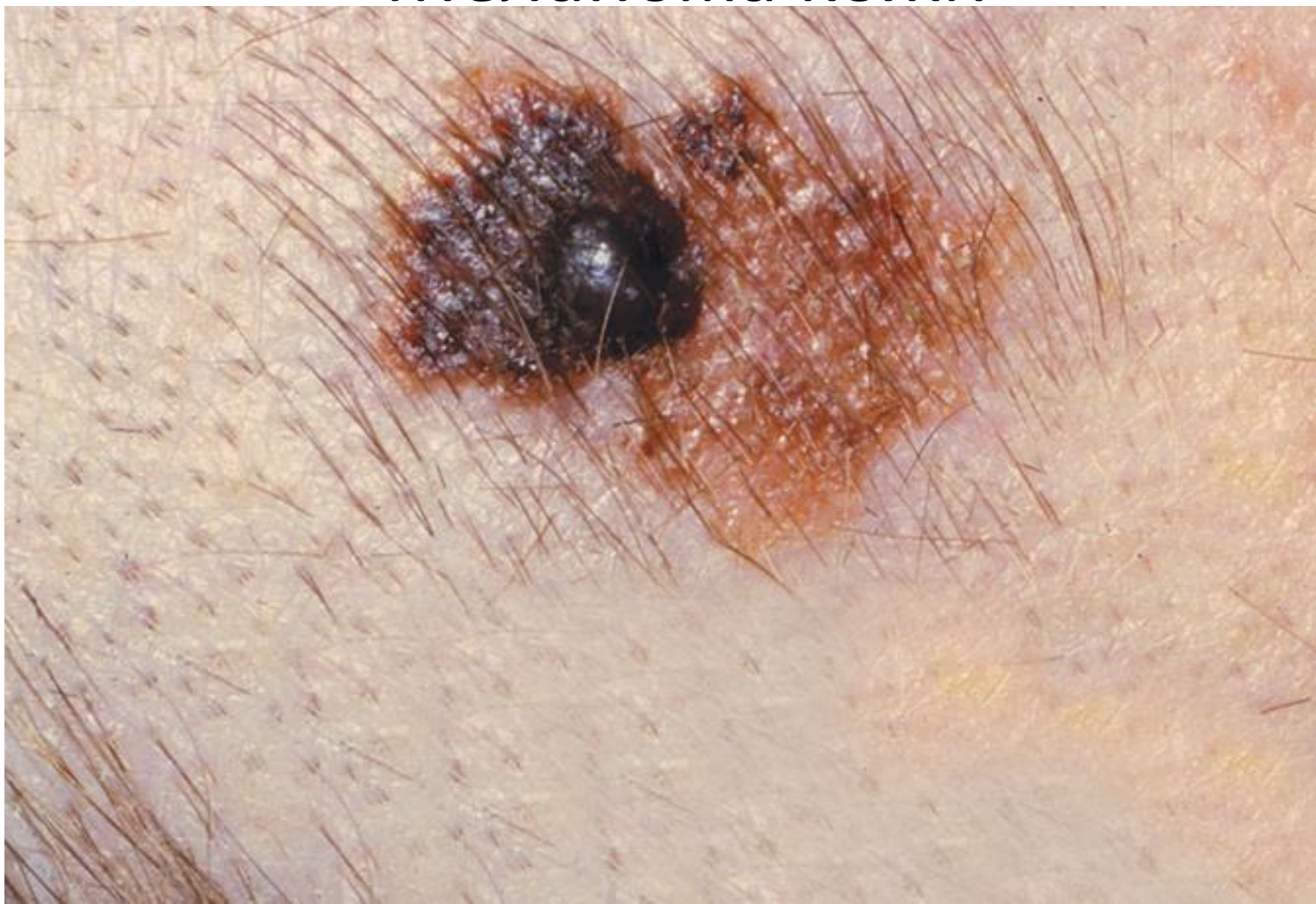
У мужчин чаще поражаются туловище, верхние конечности, лицо, у женщин – нижние и верхние конечности

Кельтский фенотип – максимальный риск, негроиды - минимальный

Солярий: опасность!



Меланома кожи



Электромагнитное излучение



Табакокурение

1

Наиболее важный известный канцероген. Сигаретный дым действует синергично с многими другими канцерогенами

2

Основная поддающаяся профилактике причина преждевременной смерти в развитых странах

3

Вызывает около 90% всех случаев рака легкого (ОШ=10-30) и $\approx 30\%$ всех случаев рака

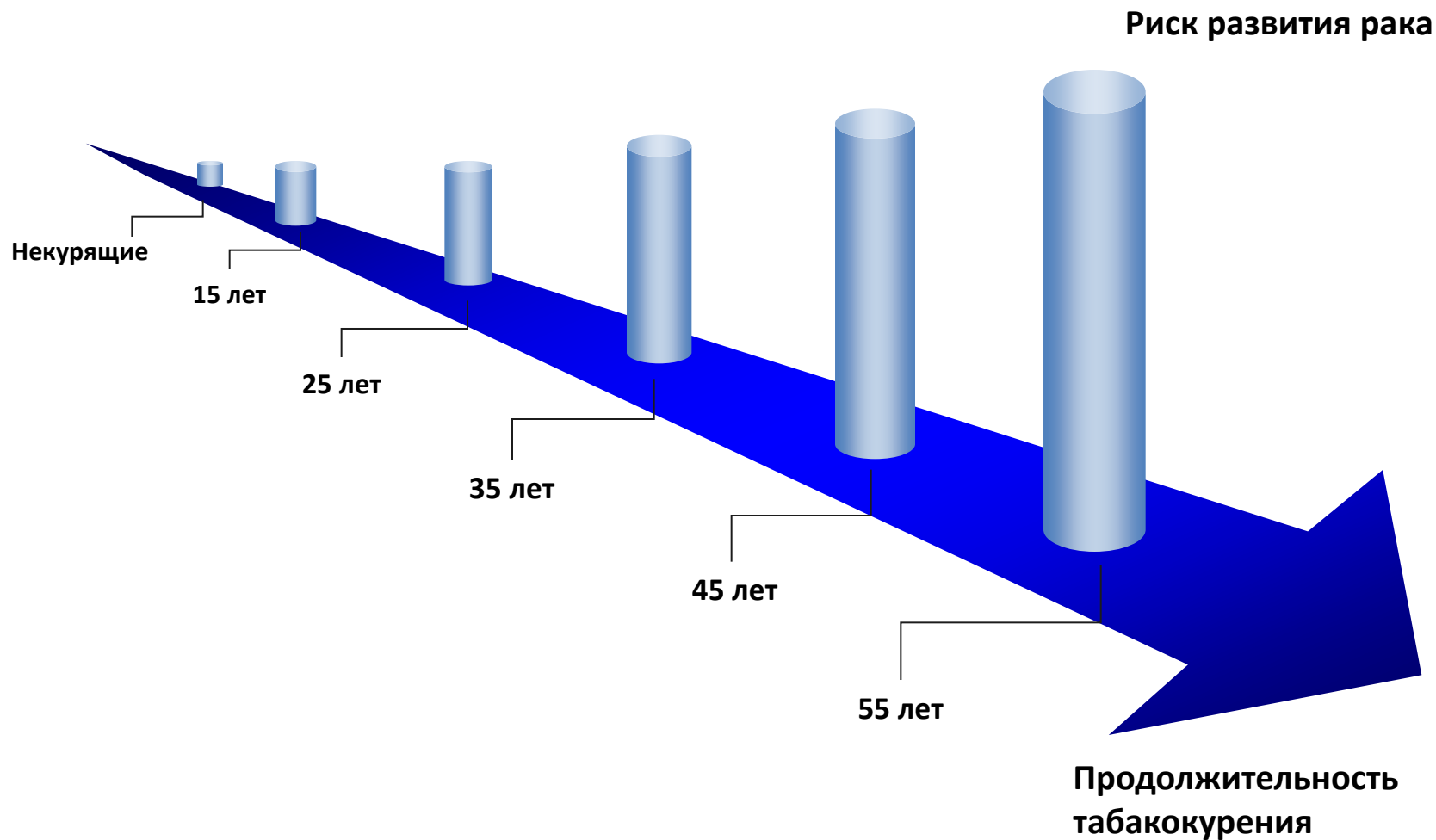
4

При отсутствии курения ежегодно можно было бы избежать 850,000 смертей от рака легкого

5

Пассивное курение является причиной 15-30% случаев рака легкого у некурящих

Табакокурение



Табакокурение



Брось курить сегодня!

«Если вы бросите курить, вы сделаете для себя больше, чем смогут сделать для вас все онкологи мира»



Влияние алкоголя на развитие рака

**Линейно
повышает
риск
развития
рака органов
головы и шеи
и опухолей
ЖКТ**

**Повышает
риск
развития
цирроза
печени и
гепатоцел-
люлярной
карциномы**

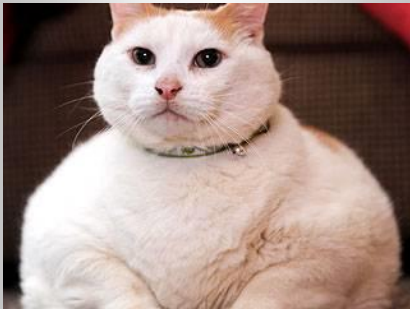
**Действует
синергично с
табако-
курением**

**Повышает риск
развития рака
молочной
железы (2-10%
связаны именно с
этой причиной)**

Механизм канцерогенного эффекта алкоголя



Влияние ожирения на развитие рака



Причина 20%
смертей от рака в
развитых странах



Фактор риска
рака эндометрия,
молочной железы
после менопаузы,
рака пищевода и
колоректального рака



Может повышать риск
развития опухолей
простаты, яичника,
желудка, печени и
поджелудочной
железы

Влияние ожирения на развитие рака



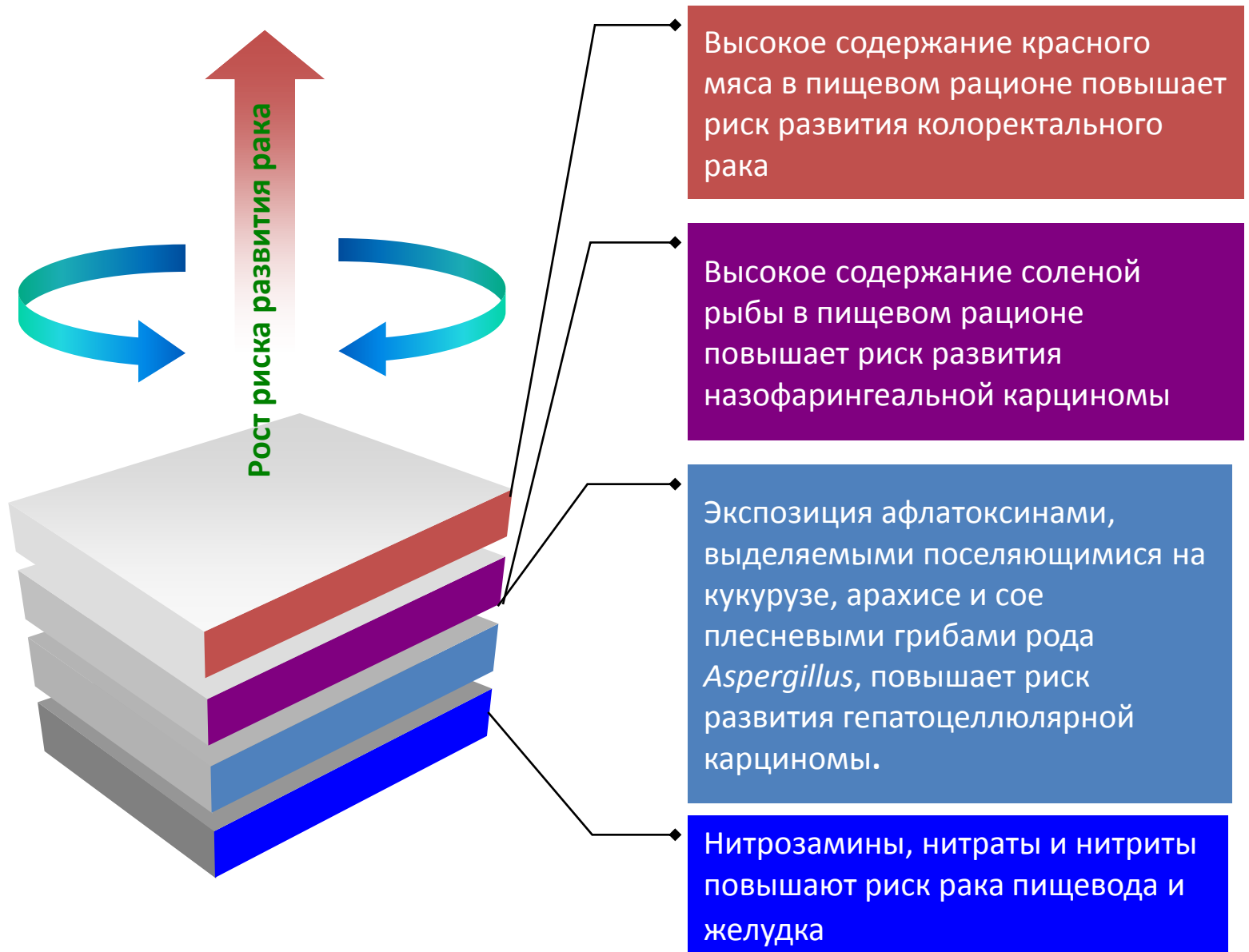
Содержащиеся в пище жиры промотируют опухолевый рост в животных моделях

Различные фракции липидов имеют различный канцерогенный эффект

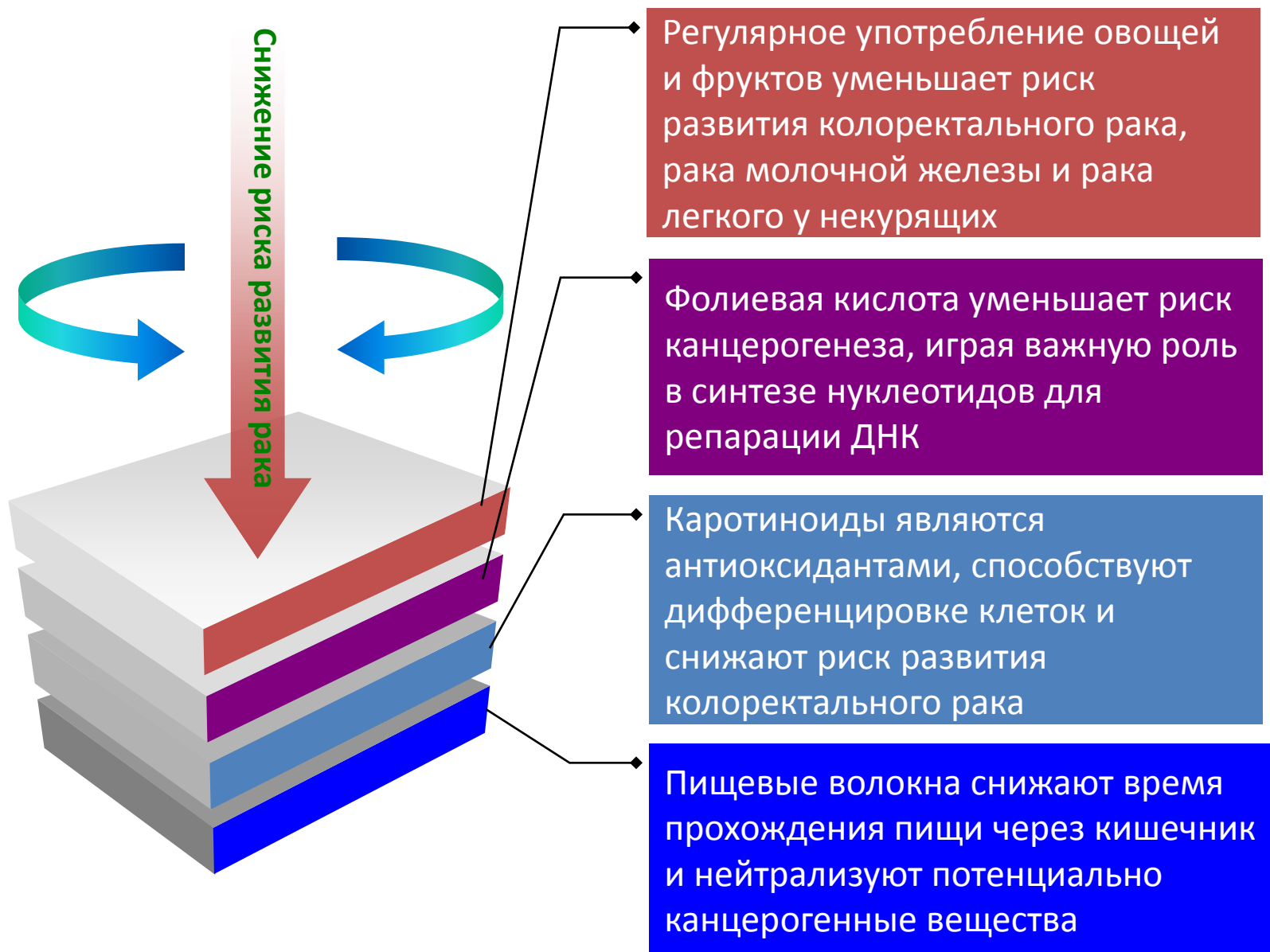
Механизмы, лежащие в основе канцерогенного действия ожирения, пока неясны



Влияние питания на развитие рака



Влияние питания на развитие рака



Влияние гормонального фона

Гормоны

Типы рака

Эндогенные

Высокие концентрации эстрогенов, не сбалансированные прогестероном, повышенная конверсия андрогенов в эстрогены, высокий уровень IGF-1, высокий уровень андрогенов у мужчин

Рак молочной железы, рак эндометрия, рак яичника, рак простаты, рак яичка

Экзогенные

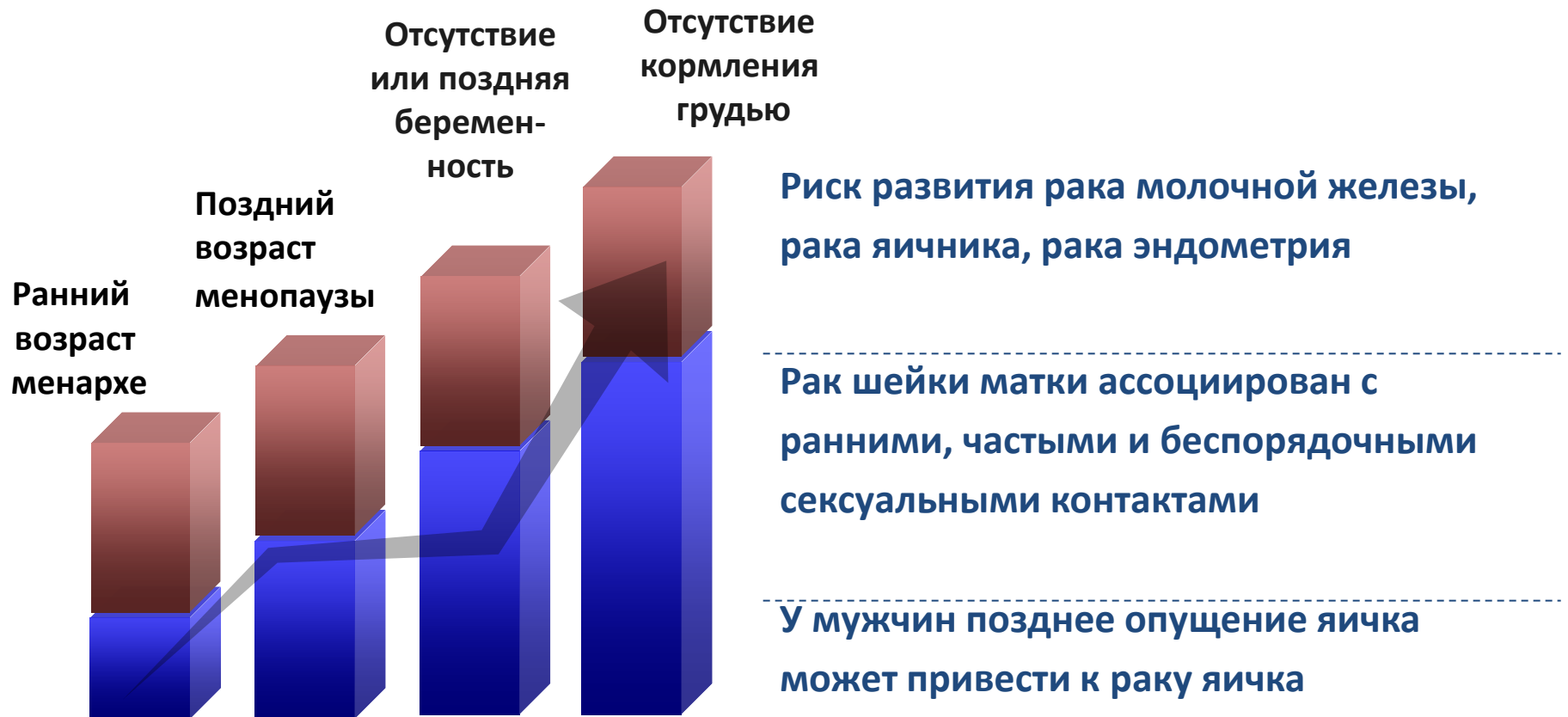
Оральные контрацептивы снижают риск

Оральные контрацептивы повышают риск

Рак эндометрия, рак яичника, колоректальный рак

Рак молочной железы, рак шейки матки, у ВПЧ-положительных женщин – рак печени

Влияние репродуктивных факторов



Профессиональные канцерогены



Канцерогенно опасные производства

Алюминиевая промышленность	Резиновая промышленность
Газификация угля	Очистка печных труб
Деревообрабатывающая промышленность	Очистка угольных смол
Коксование угля	Строительство дорог с битумом
Литейная промышленность	Кровельные работы с битумом
Малярные работы	Стеклодувное дело
Обувная промышленность	Производство углеродных электродов
Полиграфическая промышленность	Парикмахерское дело
Производство аурамина	Очистка нефти
Подземная добыча гематита	Производство фуксина
Производство изопропилового спирта	Мебельная промышленность

Фармакологическая экспозиция

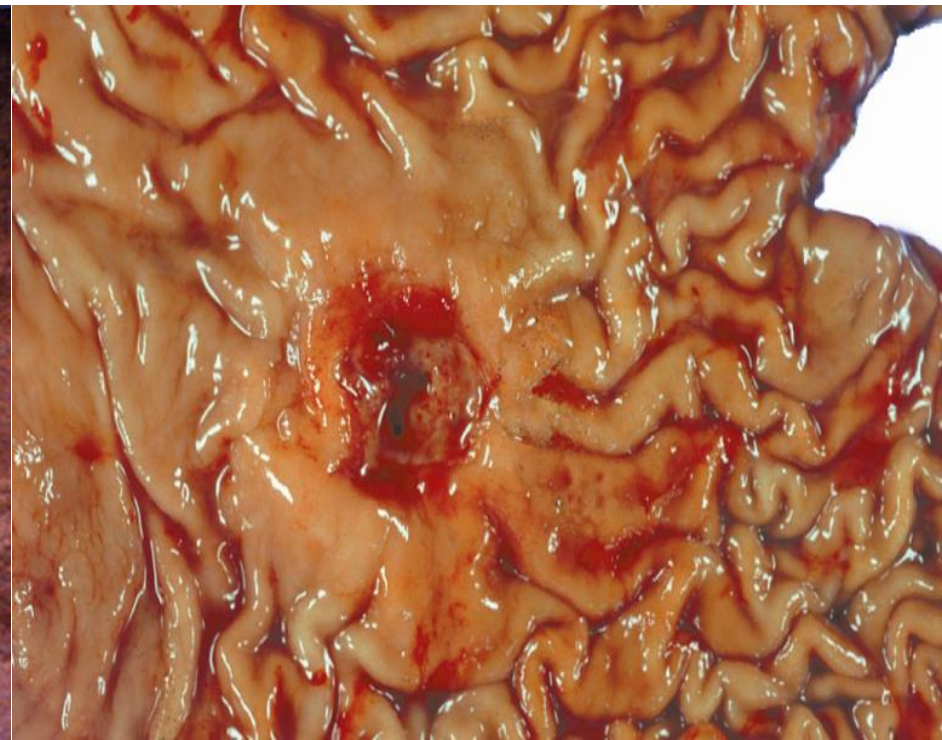
Тип рака	Препарат	Препарат	Препарат	Примечание
Рак матки	Диэтил- стильбэстрол	Эстрогены, оральные контрацептивы	Тамоксифен	В любом случае преимущества использования противоопухолевых и других препаратов значительно больше, чем потенциальный риск развития связанных с ними вторичных опухолей
Рак кожи	Азатиоприн	Раствор Фаулера	8-метокси- псорален с UV- излучением	
Лейкемия	Хлорамбуцил, мелфалан, тиотепа	Цикло- фосфамид	Алкилирую- щие агенты	
Лимфома	Азатиоприн	Циклоспорин		

Загрязнение окружающей среды

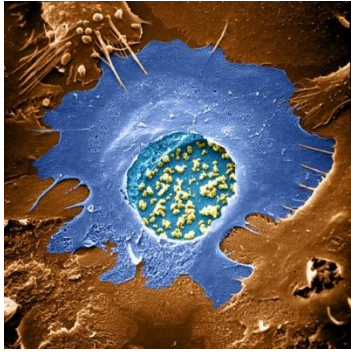
Канцероген	Тип рака
Афлатоксины	Рак печени
Мышьяк и его соединения	Рак легкого, кожи
Асбест	Рак легкого, плевры, брюшины
Бензин	Лейкемия
1,3-бутадиен	Лейкемия, лимфома
Соединения шестивалентного хрома	Рак легкого, носовой полости
Эрионит	Рак легкого, плевры
Этиленоксид	Лейкемия
Формальдегид	Рак носоглотки
2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксин	Рак различных органов
Выхлопные газы дизельных двигателей	Рак легкого, рак мочевого пузыря
Полихлорированные бифенилы	Рак печени, лейкемия, лимфома
Тетрахлорэтилен	Рак пищевода, лимфома
Трихлорэтилен	Рак почки, рак печени, лимфома

Helicobacter pylori

- Около половины населения инфицированы НР (в развивающихся странах - $\approx 90\%$)
- Этиологический агент рака и мальтомы желудка
- Основная причина развития $\approx 60\%$ случаев рака желудка в Европе
- Штаммы различаются по канцерогенному потенциалу
- Наиболее канцерогенны CagA+ -штаммы



Возможные бактериальные этиологические факторы рака



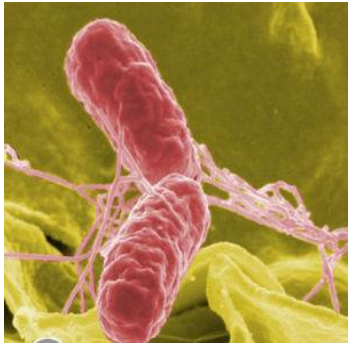
Chlamydia spp.



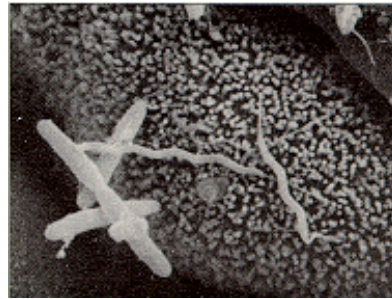
Mycobacterium tuberculosis



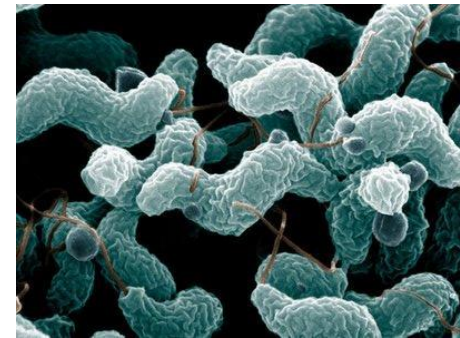
Bacteroides fragilis



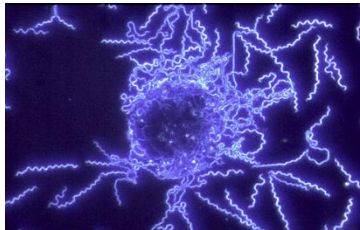
Salmonella typhi



Helicobacter hepaticus



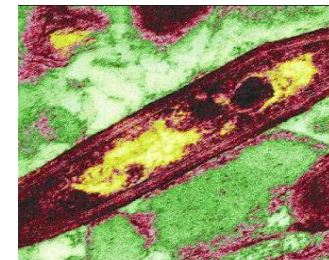
Campylobacter jejuni



Borrelia burgdorferi



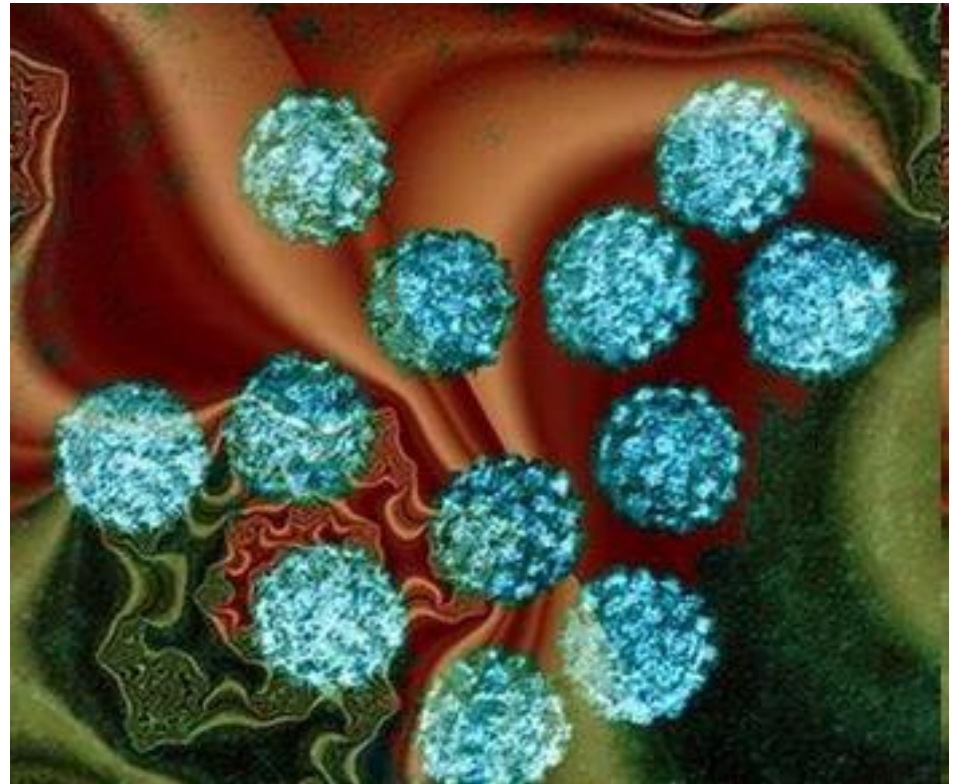
**Actinobacillus
actinomycetemcomitans**



Tropheryma whippelii

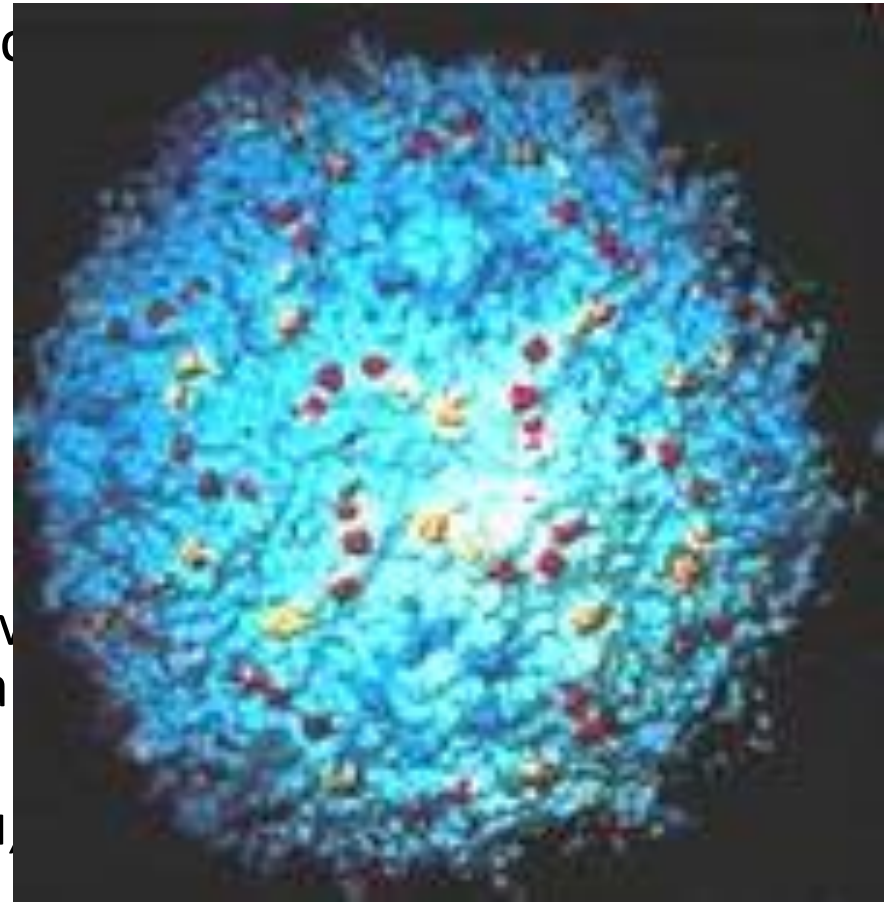
Вирус папилломы человека

- Выявлено более 100 различных генотипов, наиболее канцерогенны HPV-16, -18, -31, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 и -66
- Является причиной более 80% случаев рака шейки матки, 80% случаев рака ануса, 30% случаев рака влагалища, вульвы, пениса, ротоглотки, конъюнктивы
- Вероятно, HPV способен вызывать плоскоклеточную и базально-клеточную карциному кожи,
- Кожные варианты HPV могут действовать синергично с ультрафиолетовым излучением



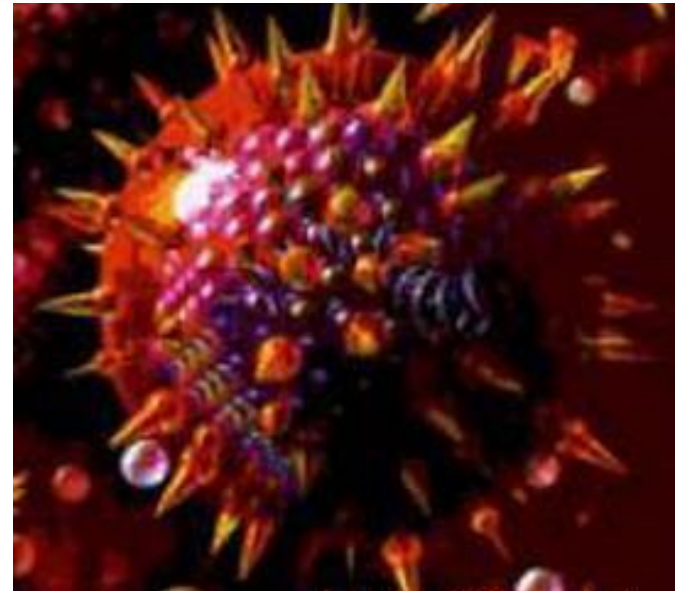
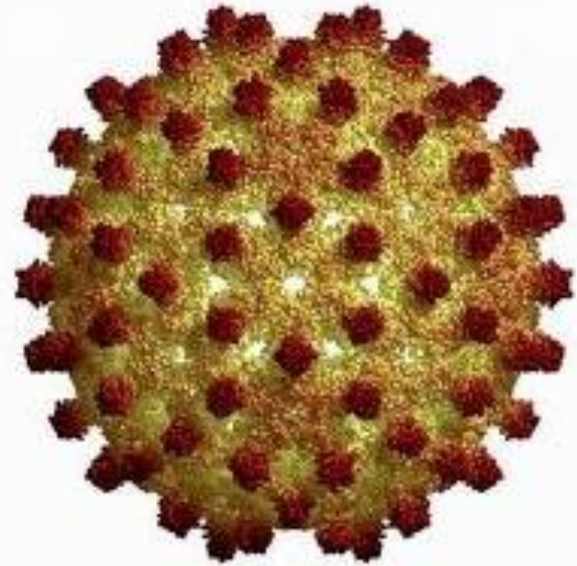
Вирус Эпштейна-Барра

- Связан с 60% случаев лимфомы Ходжкина в развитых странах и с более чем 80% случаев этого заболевания в развивающихся странах
- Вызывает более 90% случаев лимфомы Беркитта в экваториальной Африке
- За исключением Африки, Ближнего Востока и Южной Америки EBV связан с менее чем 25% случаев лимфомы Беркитта
- Связан с развитием назофарингеальной карциномы, синоназальной ангиоцентрической Т-клеточной лимфомой и В-клеточной лимфомы



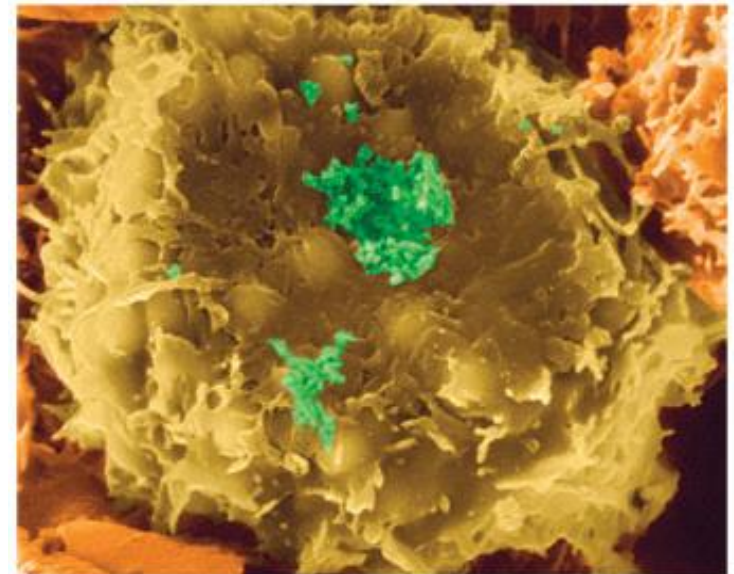
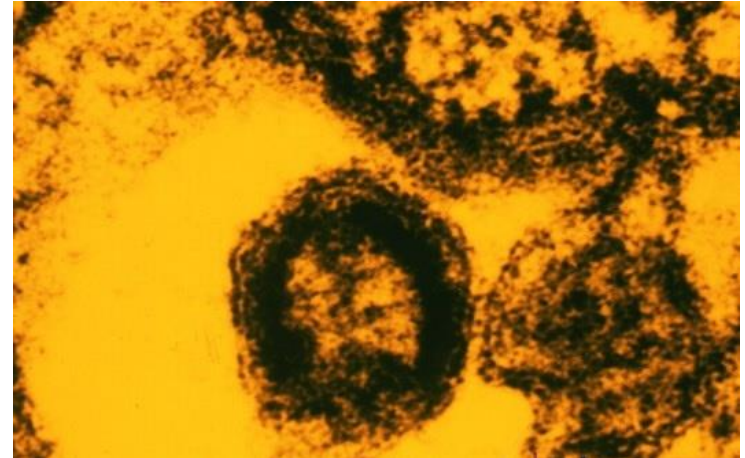
Вирусы гепатита В и С

- В 81% случаев гепатоцеллюлярная карцинома (НСС) вызвана хроническим гепатитом и последующим циррозом печени
- Хроническая HBV-инфекция повышает риск развития НСС более чем в 100 раз
- Доля НСС, вызываемая HBV и HCV, составляет 23 и 20% в развитых странах и 59 и 33% в развивающихся соответственно.
- Возможно синергическое действие HBV- и HCV-инфекции и афлатоксинов, а также сигаретного дыма



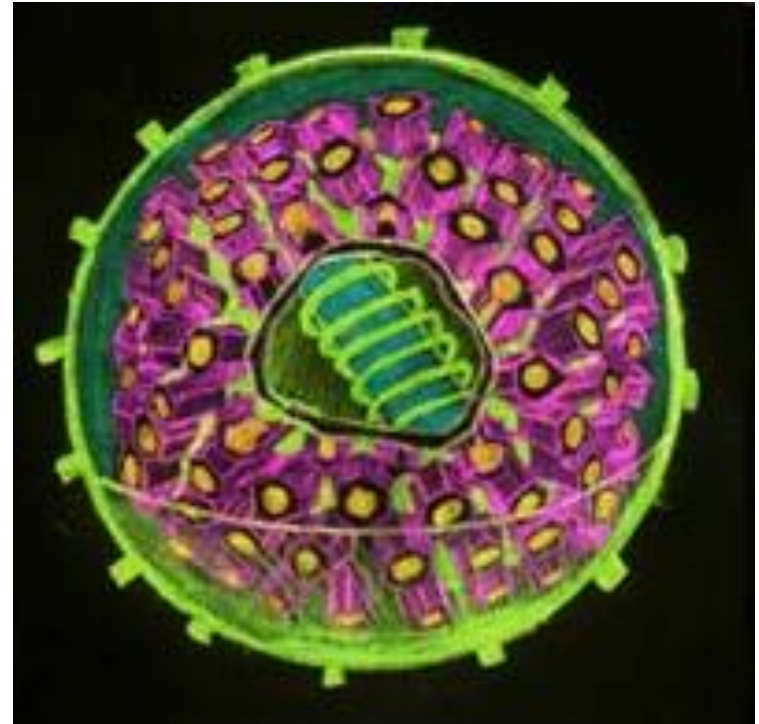
Вирус Т-клеточного лейкоза

- К регионам с высокой распространенностью данного вируса относятся Япония, Карибские острова, Южная Америка, Ближний Восток и Центральная Африка
- У каждого тридцатого из носителей HTLV-1 позже развивается Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых
- Практически все матери больных этим заболеванием являются носительницами HTLV-1, в то время как матери больных другими формами лимфом инфицированы данным вирусом не более чем в 30% случаев
- Кумулятивный риск развития Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых у носителей вируса составляет приблизительно 6,6% у мужчин и 2,1% для женщин



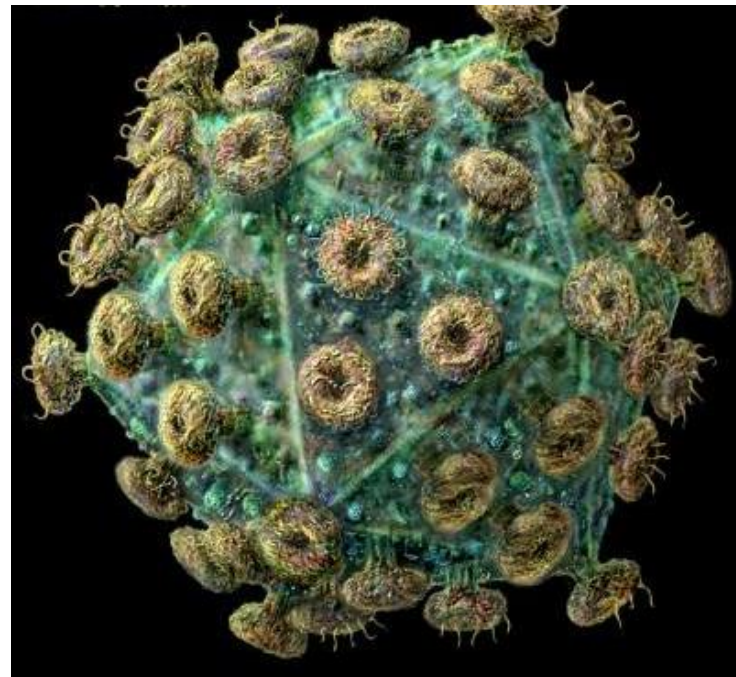
Герпесвирус человека 8 типа

- HHV-8 является
этиологическим агентом всех
форм саркомы Капоши,
первичной лимфомы
серозных оболочек и
большинства форм болезни
Кастелмана
- HHV-8 эндемичен для
популяций Средиземноморья,
таких, как Южная Италия и
Израиль



Вирус иммунодефицита человека

- Вирус иммунодефицита человека не оказывает прямого канцерогенного действия, но имеет опосредованное влияние на риск развития рака через комплексное поражение иммунной системы
- У больных ВИЧ-инфекцией повышен риск заболевания саркомой Капоши, лимфомами, а также некоторыми опухолями ЦНС
- У пациентов с ВИЧ-инфекцией десятикратно повышен риск развития EBV-связанной ходжкинской лимфомы, также повышен риск развития HPV-ассоциированного рака шейки матки, вульвы, влагалища, ануса и полового члена, а также HBV- и HCV-ассоциированного рака печени



Гельминтозы

- *S. haematobium* вызывает все стадии злокачественной трансформации клеток мочевого пузыря
- Причина 8% случаев рака мочевого пузыря в развивающихся странах
- *O. felineus et viverrini* и *C. sinensis* способствуют развитию рака печени и холангиокарциномы



Clonorchis sinensis



Schistosoma haematobium



Opisthorchis felineus



Opisthorchis viverrini

Генетические факторы

Протоонкогены

Способствуют процессам опухолевой трансформации, роста, деления, выживания, инвазии и метастазирования

Сдвиг баланса возникает **при гиперэкспрессии или образовании гиперфункционального белка**

Опухоль- супрессорные гены

Противодействуют процессам опухолевой трансформации, роста, деления, выживания, инвазии и метастазирования

Сдвиг баланса возникает **при гипоэкспрессии или образовании гипо- или афункционального белка**

Гены репарации ДНК

Снижают вероятность возникновения мутаций в модификаторах риска развития злокачественных опухолей

Другие модификаторы риска

Модулируют риск развития злокачественных опухолей, влияя на:

Функционирование иммунной системы

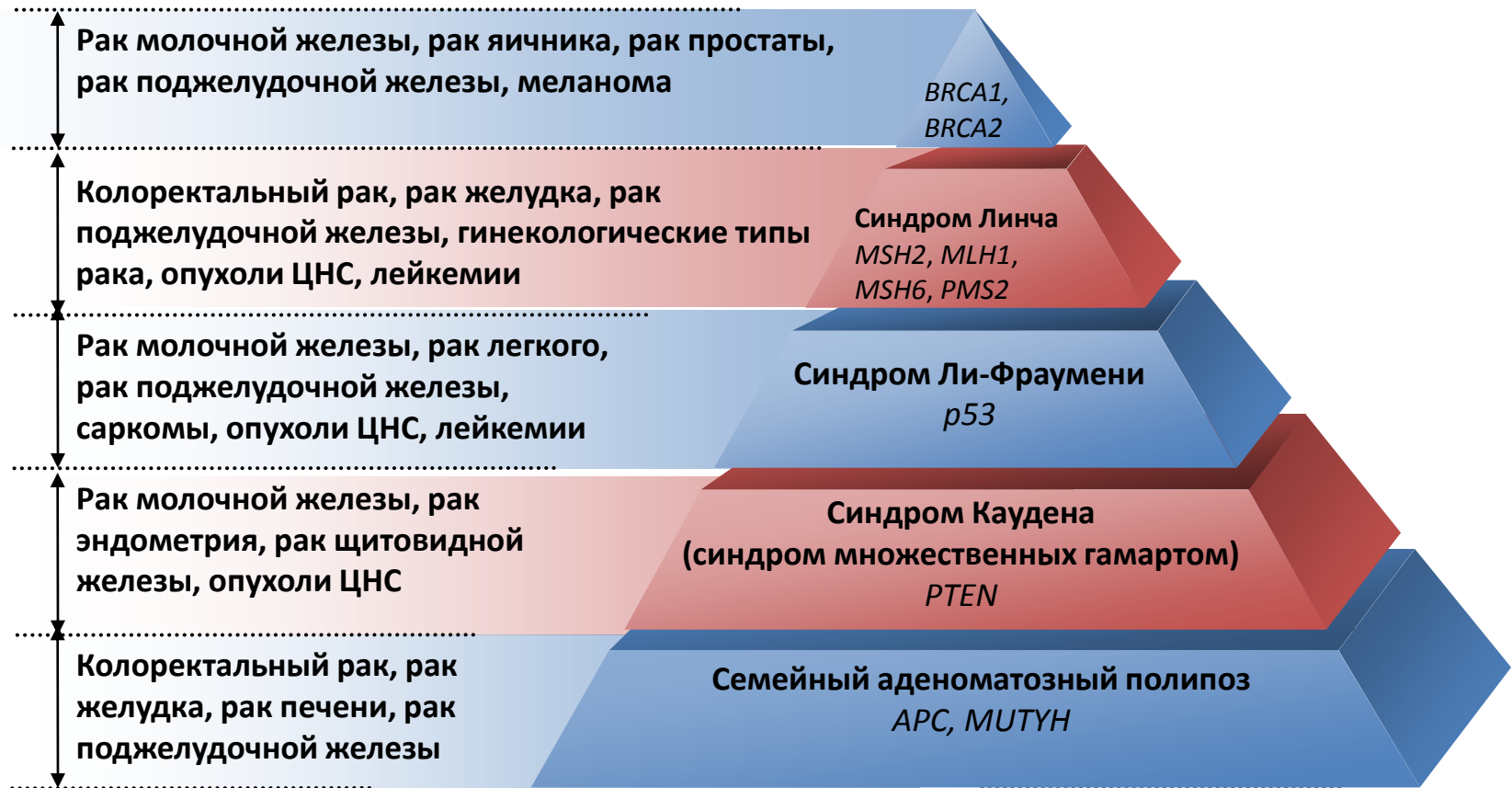
Метаболизм ксенобиотиков

Метаболизм гормонов и эндогенных БАВ

Системы защиты от свободных радикалов

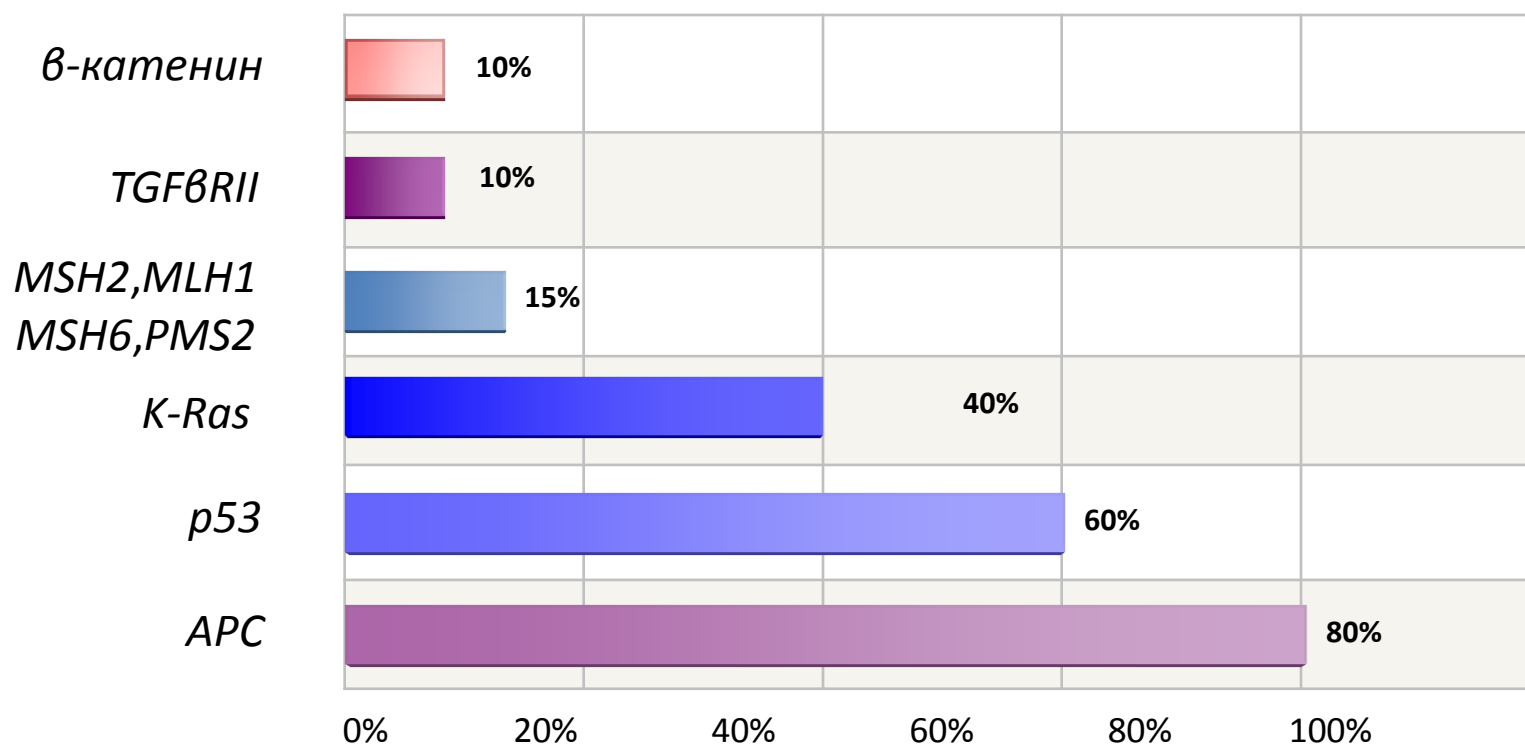
Биохимическое состояние клетки и ее компонентов

Наследственные раковые синдромы



Приобретенные генетические и эпигенетические изменения

Генетические аномалии в клетках колоректальных злокачественных опухолей



Африканский регион

Африканский регион

Население (2008)

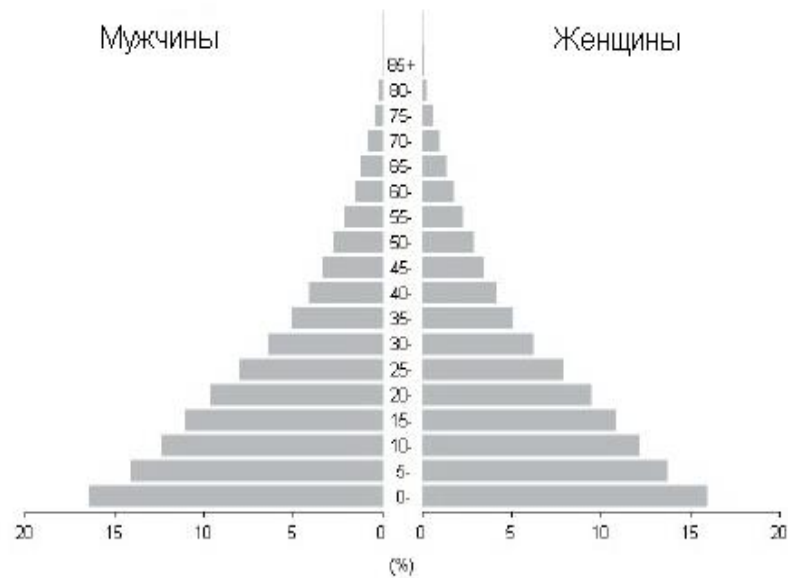
812,000,000

404,000,000

408,000,000

Мужчины

Женщины



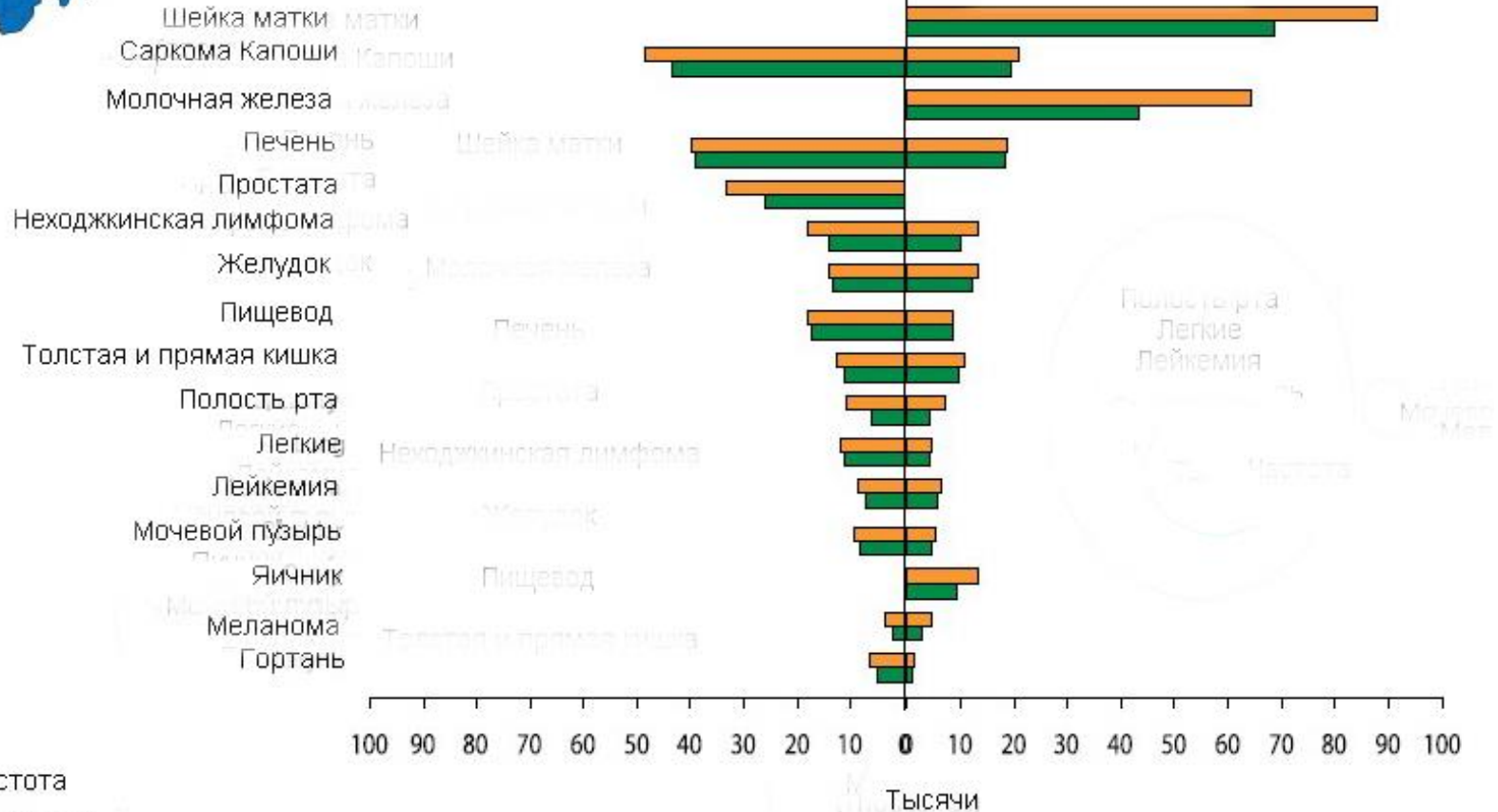
Африканский регион

Африканский регион



Мужчины
314 000 случаев
252 000 смертей

Женщины
353 000 случаев
266 000 смертей



Панамериканский регион

Панамериканский регион

Население (2008)

919,000,000

453,000,000

466,000,000

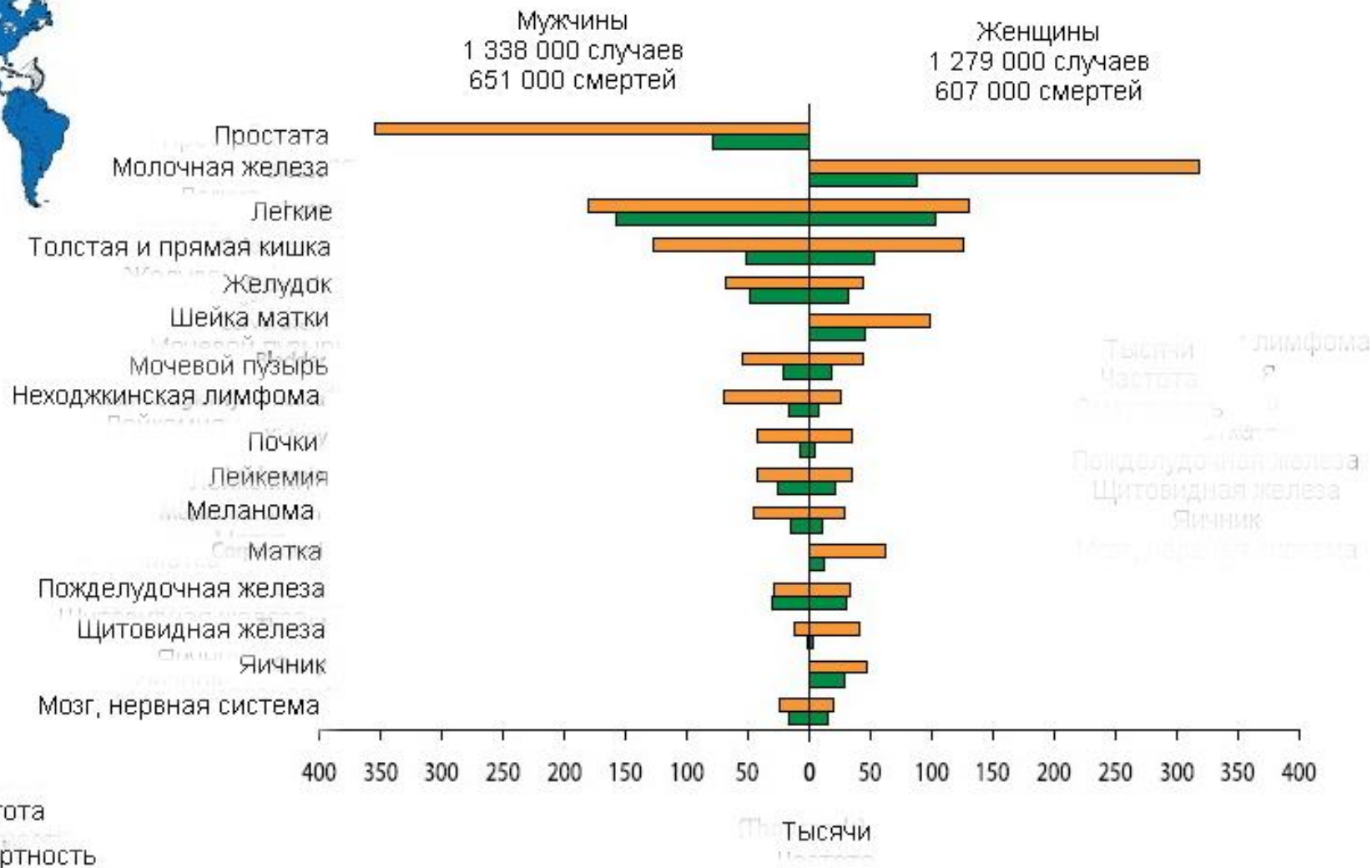
Мужчины

Женщины



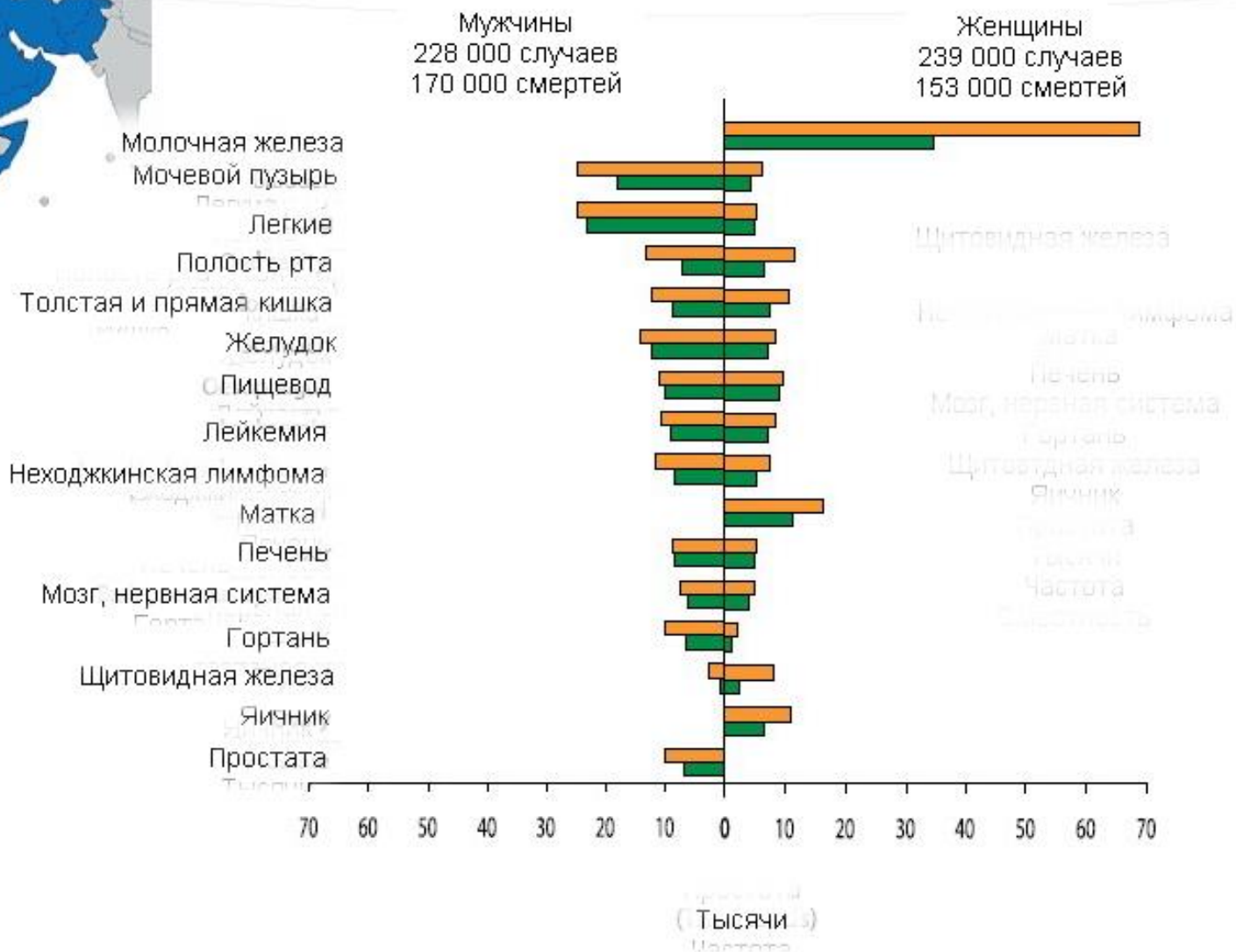
Панамериканский регион

Панамериканский регион



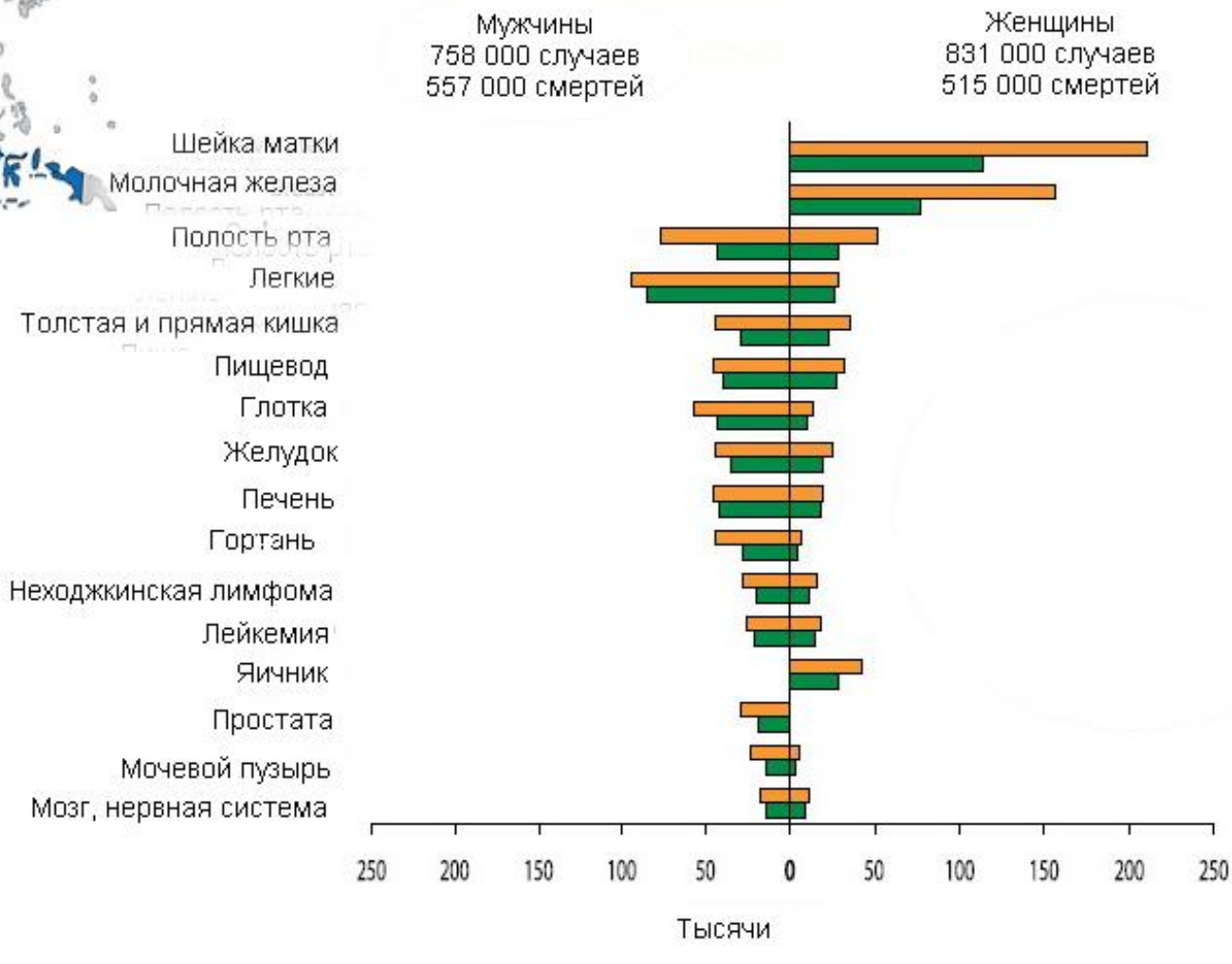
Ближневосточно-Средиземноморский регион

Ближневосточно-Средиземноморский регион



Юго-Восточный Азиатский регион

Юго-Восточный Азиатский регион



Западный Тихоокеанский регион

Западный Тихоокеанский регион

Население (2008)

1.780,000,000

910,000,000

870,000,000

Мужчины

Женщины



Западный Тихоокеанский регион

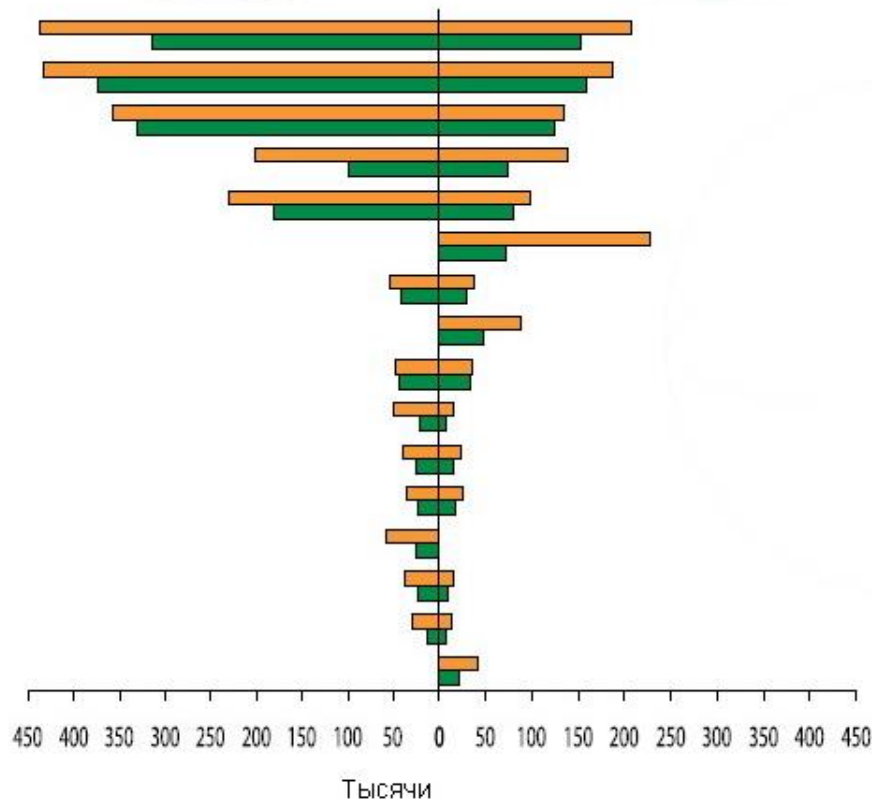


Западный Тихоокеанский регион

Мужчины
2 213 000 случаев
1 629 000 смертей

Женщины
1 476 000 случаев
946 000 смертей

Желудок
Легкие
Печень
Толстая и прямая кишка
Пищевод
Молочная железа
Лейкемия
Шейка матки
Поджелудочная железа
Мочевой пузырь
Неходжкинская лимфома
Мозг, нервная система
Простата
Носоглотка
Почки
Яичник



Частота
Смертность

Европейский регион

Европейский регион

Население (2008)

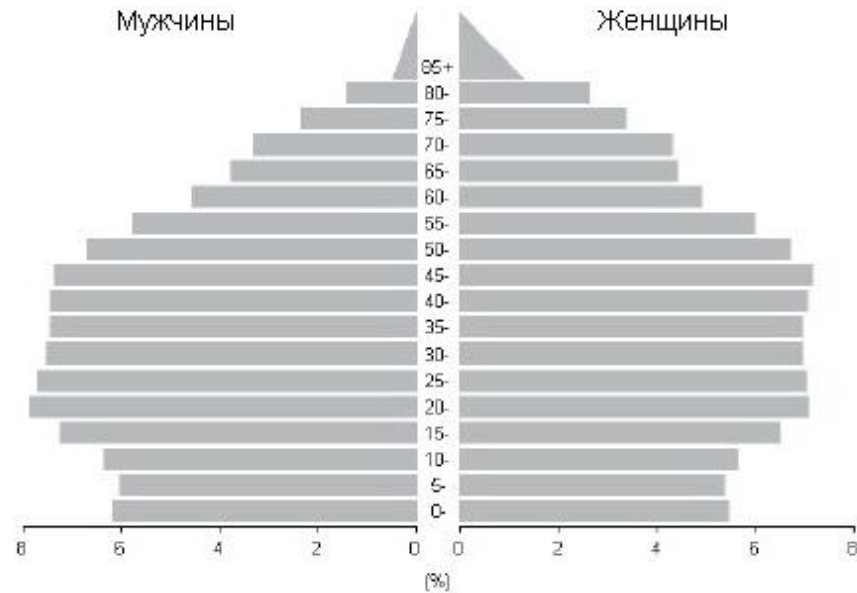
891,000,000

431,000,000

460,000,000

Мужчины

Женщины



Европейский регион

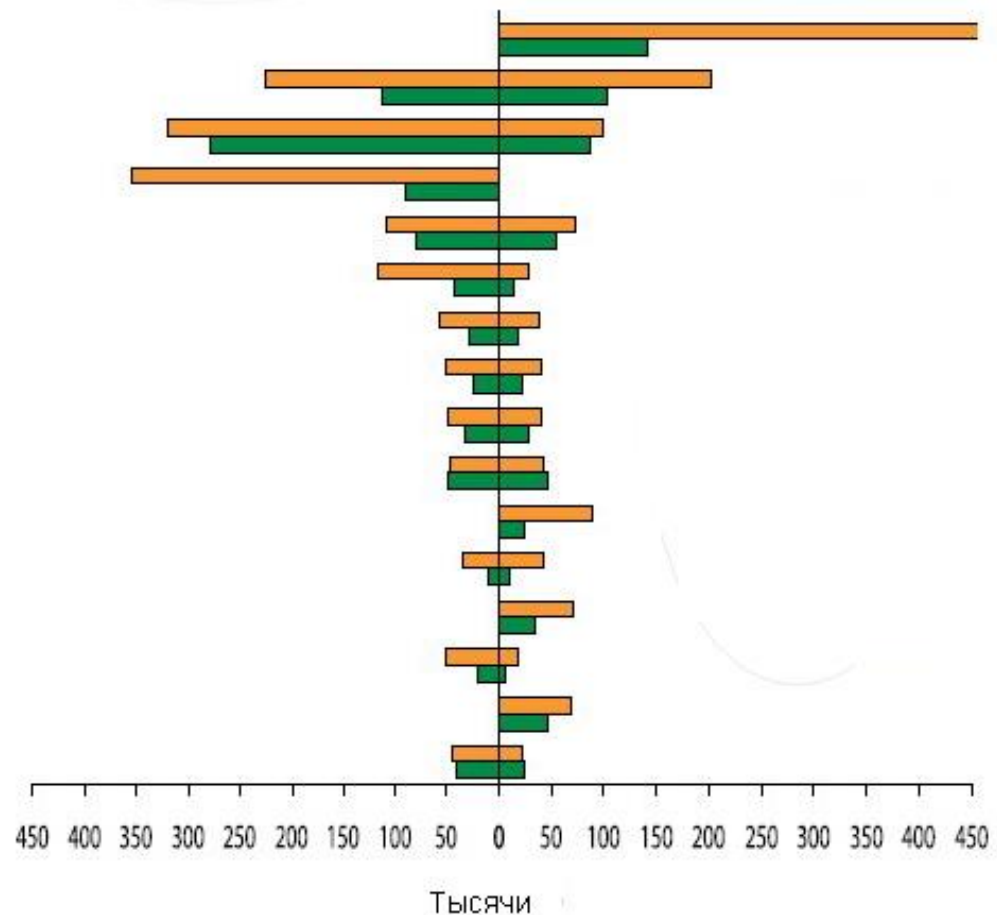


Европейский регион

Мужчины
1 821 000 случаев
1 034 000 смертей

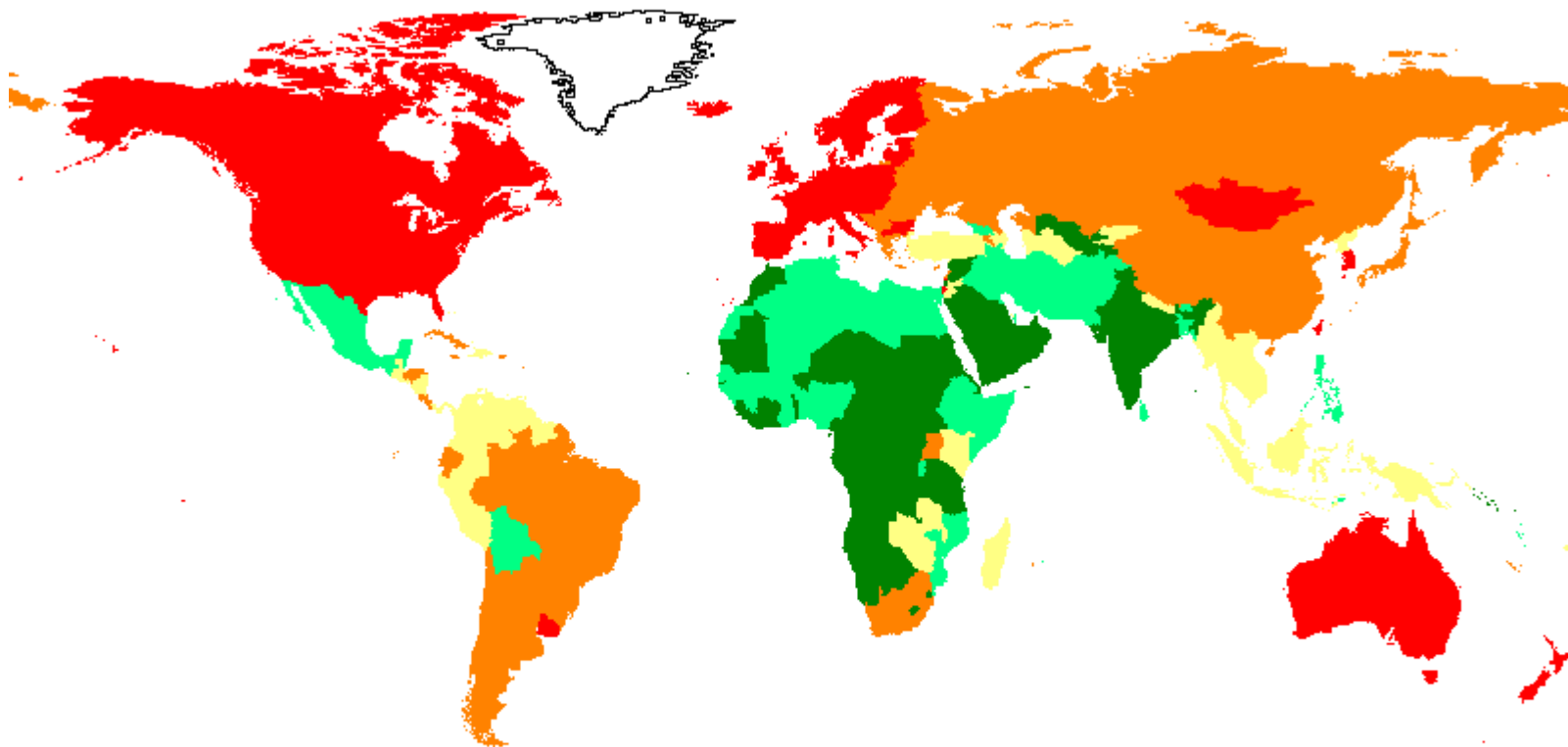
Женщины
1 601 000 случаев
813 000 смертей

Молочная железа
Толстая и прямая кишка
Легкие
Простата
Желудок
Мочевой пузырь
Почки
Неходжкинская лимфома
Лейкемия
Поджелудочная железа
Матка
Меланома
Шейка матки
Полость рта
Яичник
Печень



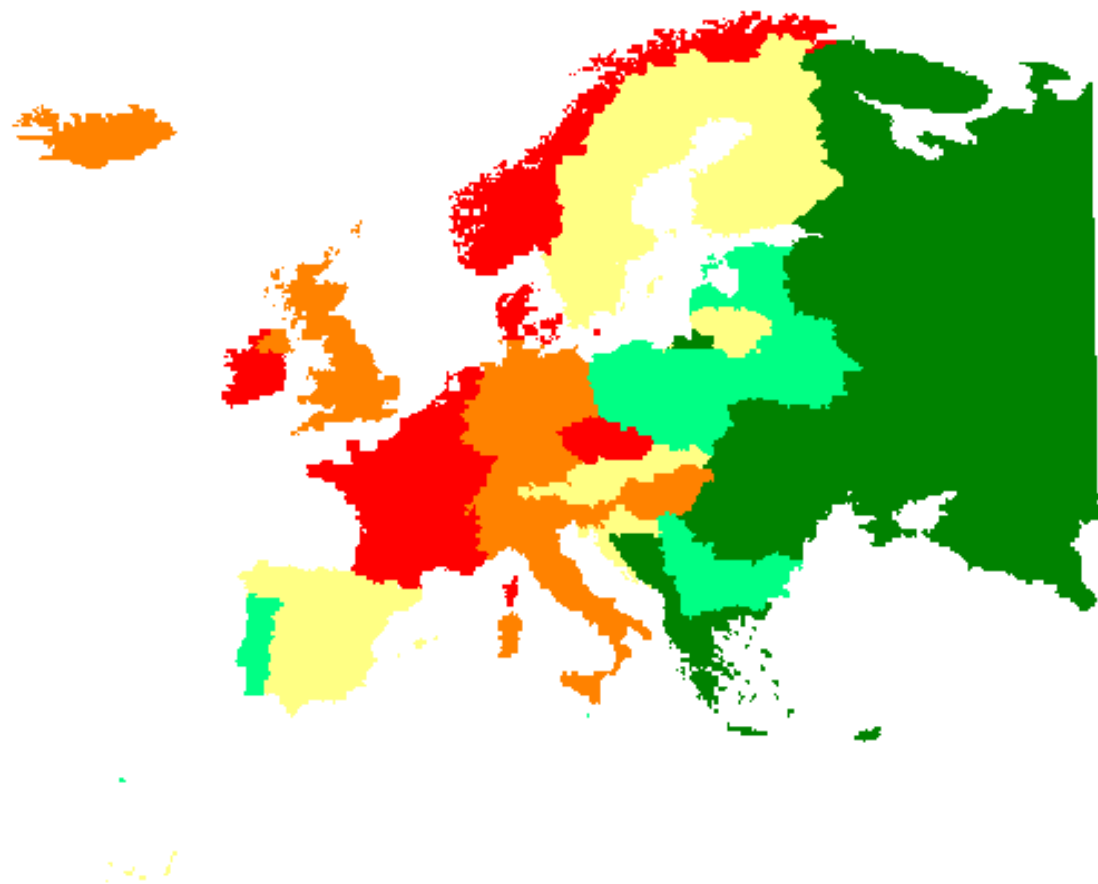
Частота
Смертность

Заболеваемость раком в мире



■ < 103.1 ■ < 128.4 ■ < 159.1 ■ < 218.9 ■ < 326.1

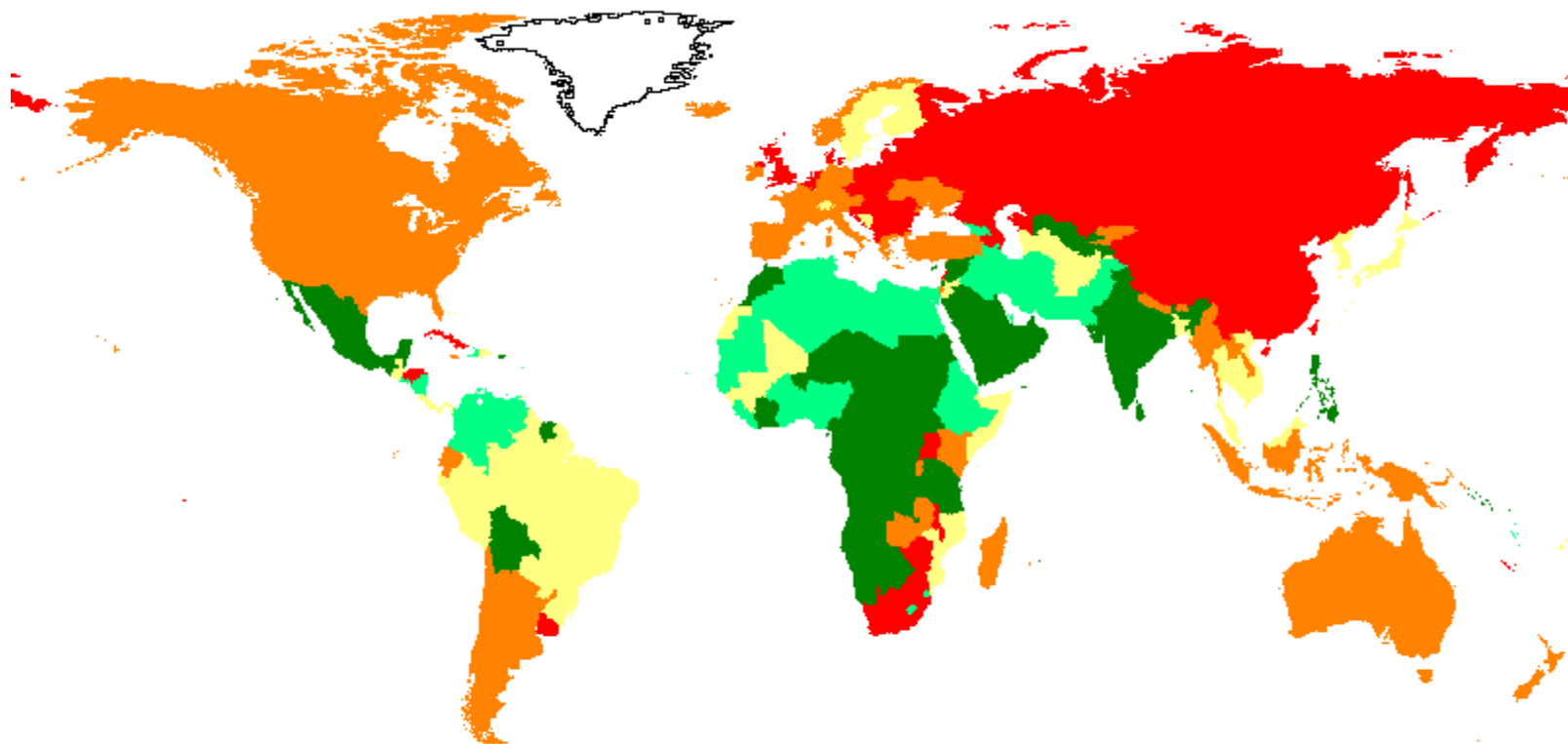
Заболеваемость раком в Европейском регионе



■ < 205.1 ■ < 230.4 ■ < 263.1 ■ < 284.0 ■ < 326.1

Смертность от рака в мире

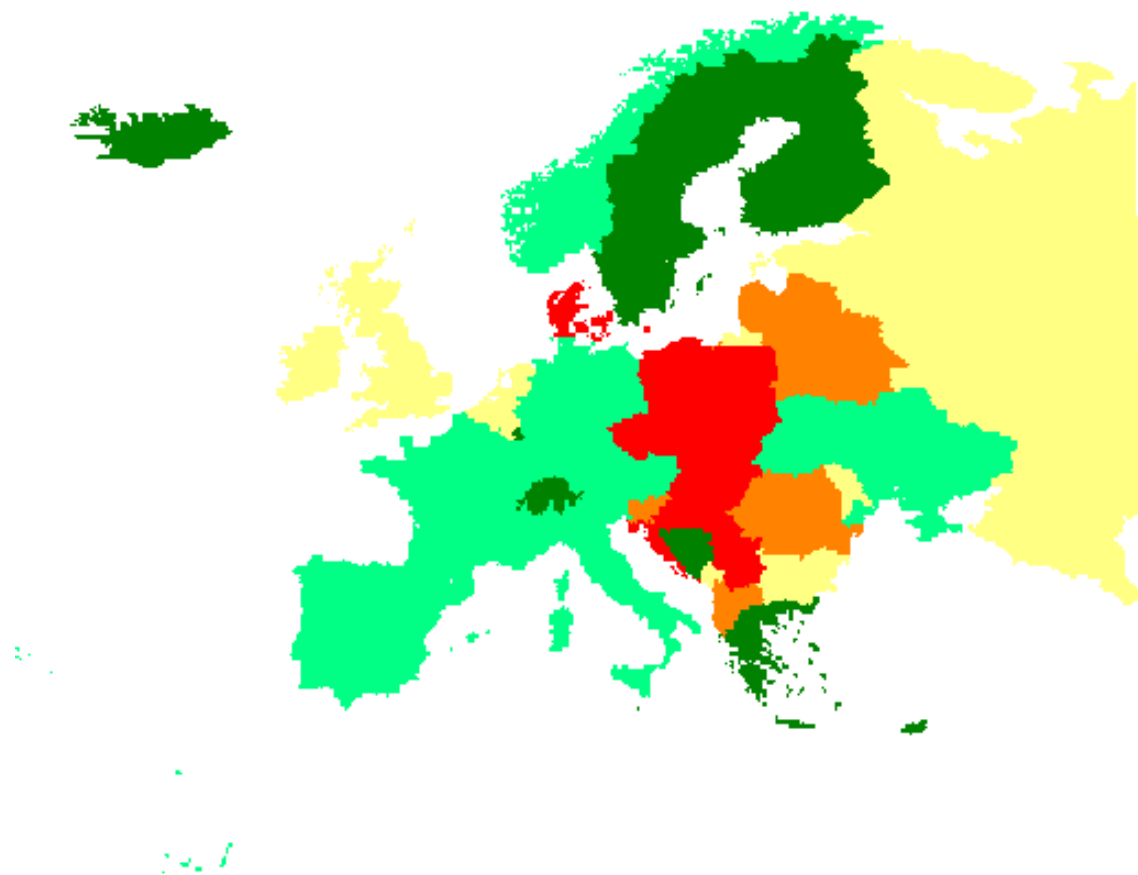
Organization



■ < 79.3 ■ < 89.2 ■ < 101.4 ■ < 114.9 ■ < 185.2

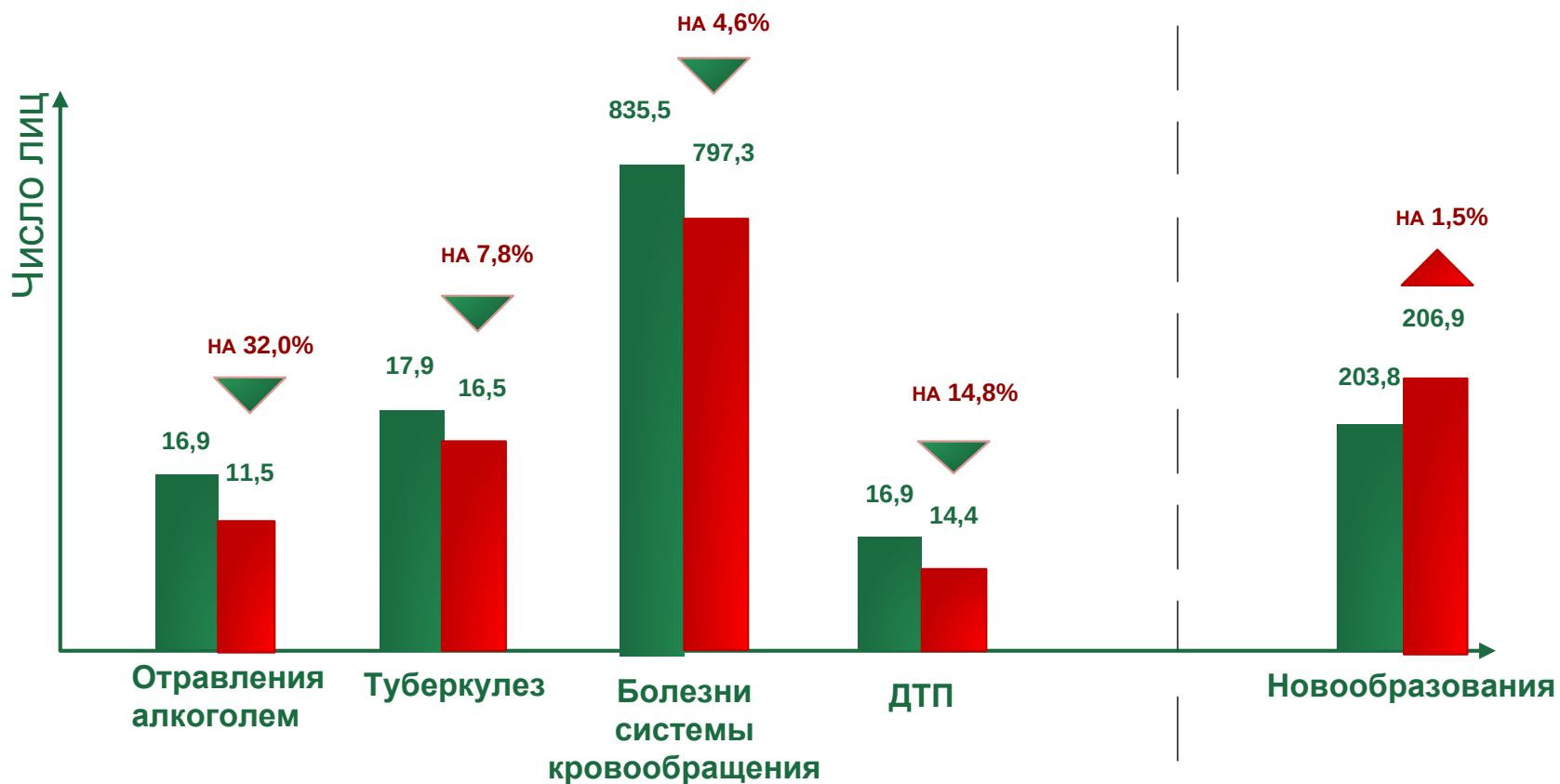
Смертность от рака в Европейском регионе

Organization

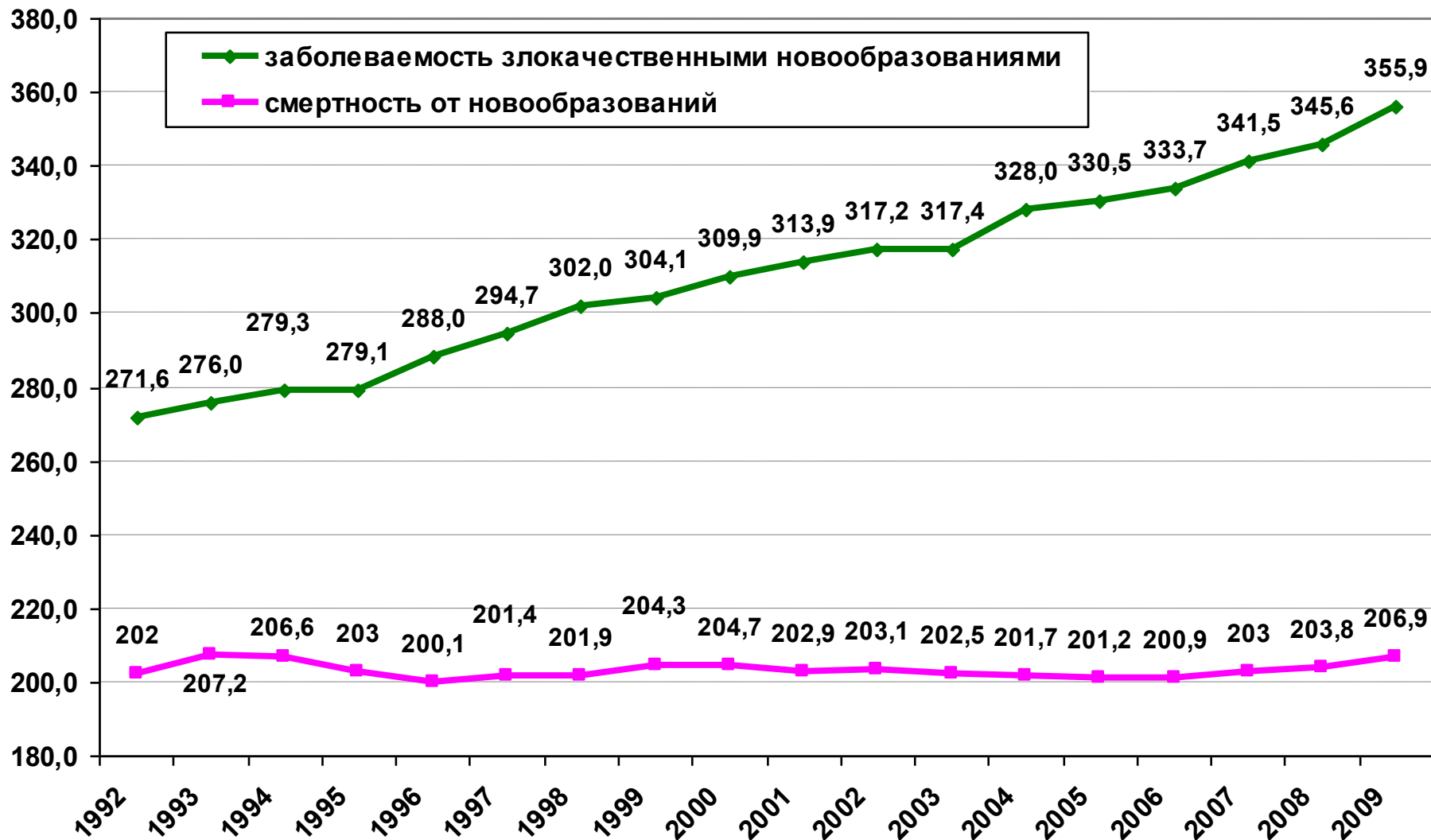


■ < 104.2 ■ < 110.4 ■ < 126.8 ■ < 132.3 ■ < 166.1

Смертность от социально значимых инфекций в Российской Федерации



Динамика заболеваемости раком и смертности от рака в Российской Федерации



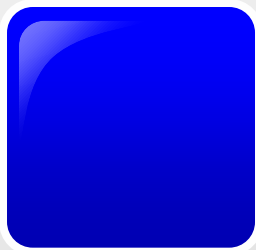
Российская Федерация



Распространенность .
1783,8 на 100 тыс. населения

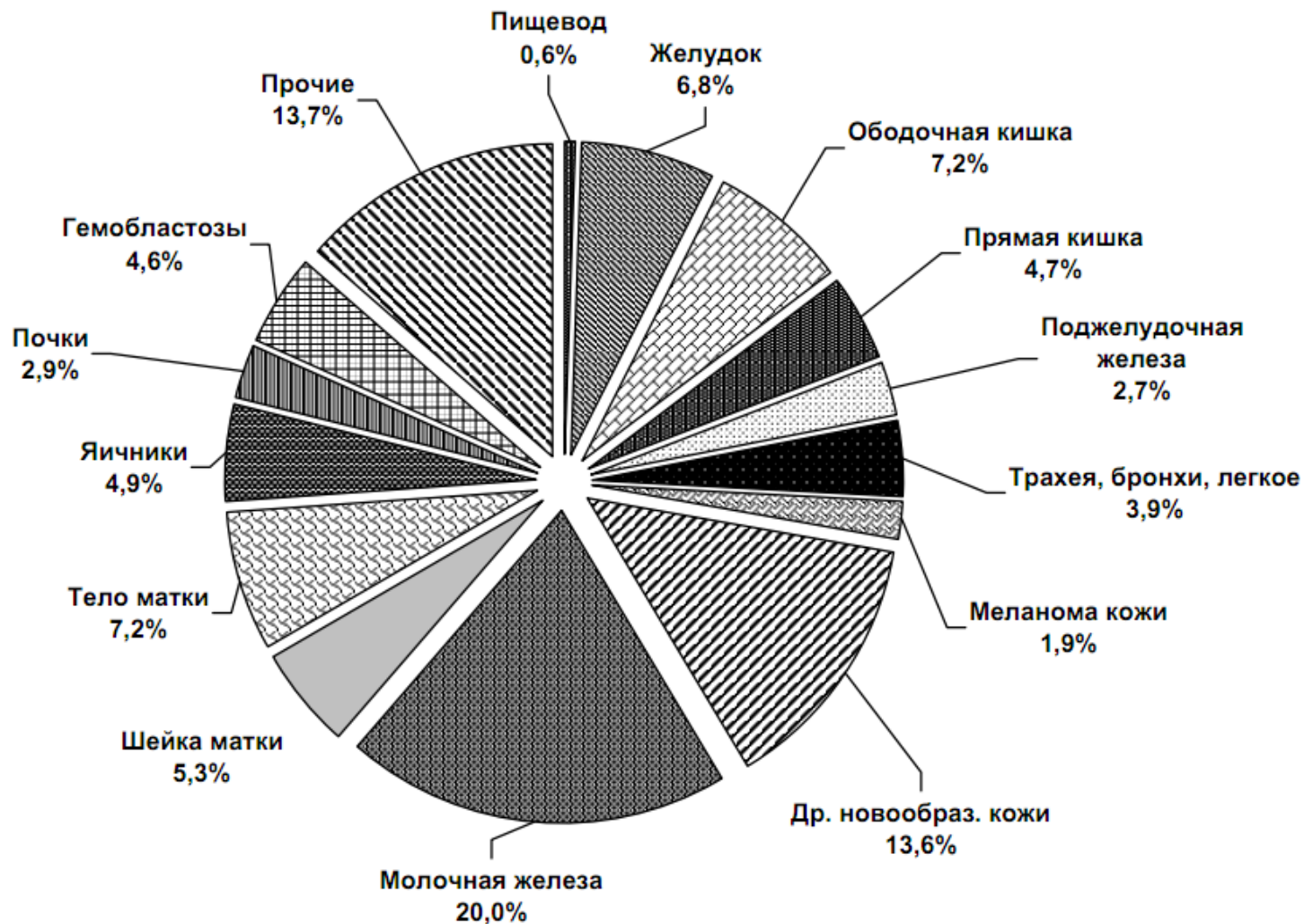


Заболеваемость
341,6 на 100 тыс. населения

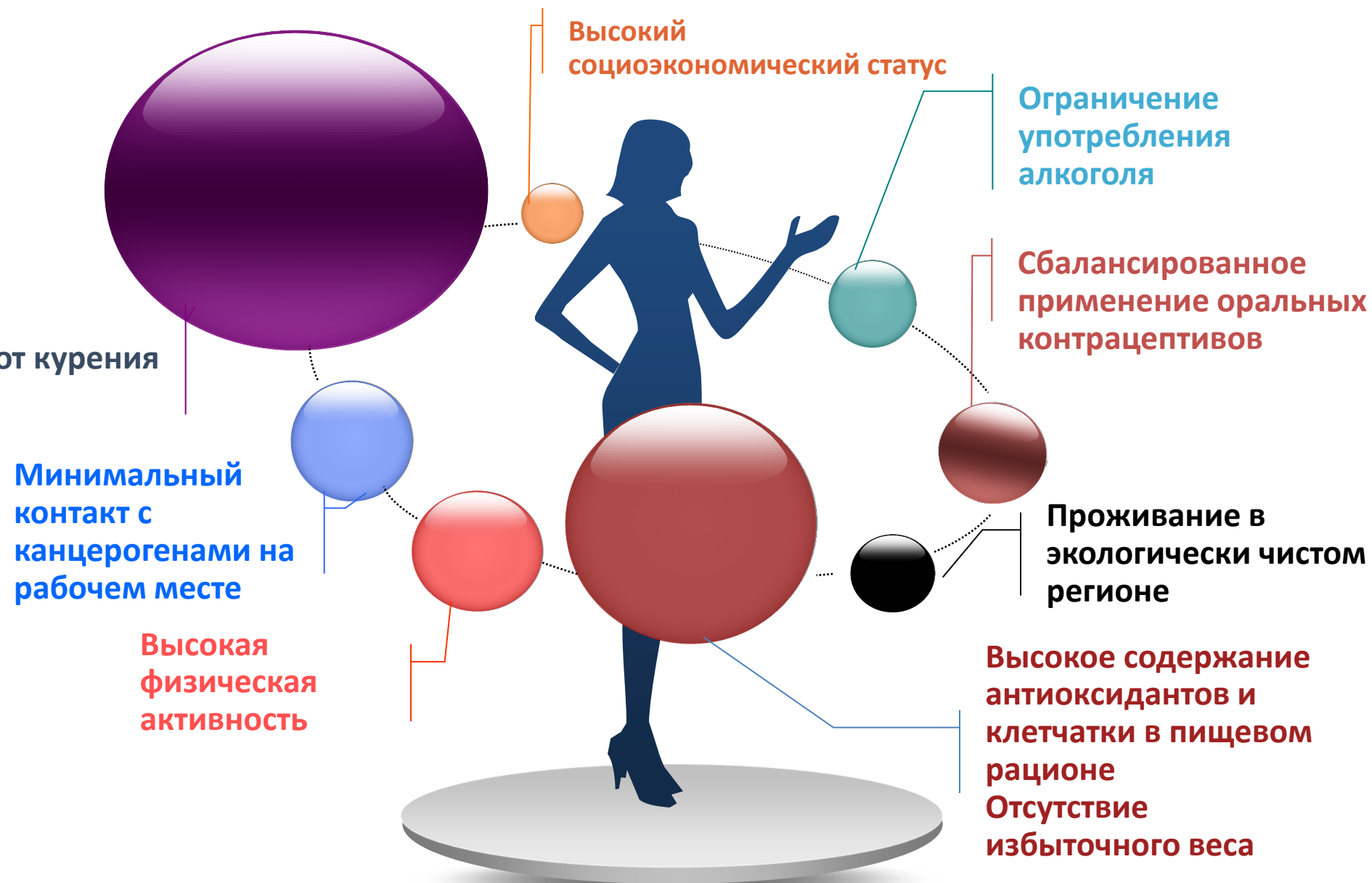


Смертность 201,91 на 100 тыс. населения (грубый показатель)
124,18 на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель)
Пятилетняя выживаемость менее 43%

Структура заболеваемости раком женского населения России



Профилактика рака в повседневной жизни



Программы химиопрофилактики



Побочные эффекты, допустимые при лечении, могут быть недопустимы при профилактике
Продолжительность приема препарата с профилактическими целями значительно больше, чем с
лечебными, и хронические побочные эффекты в этом случае не менее важны, чем острые

Классификация химиопрофилактических средств

Противодействующие малигнизации

**Предотвращают
метаболическую активацию
канцерогенов и/или мешают
их связыванию с ДНК,
препятствуя накоплению
инициирующих генетических
и эпигенетических
изменений**

Противодействующие росту опухоли

**Ингибируют процессы
промоции и прогрессии.
Могут индуцировать
обратную дифференцировку
preneoplastических клеток,
угнетать клеточную
репликацию или
индуцировать апоптоз**

Химиопрофилактические средства

Механизм	Химиопрофилактическое средство
Нейтрализация свободных радикалов	Полифенолы (куркумин, генистеин), селен, токоферол
Ингибирование метаболизма арахидоновой кислоты	N-ацетилцистеин, НПВП, полифенолы, тамоксифен
Ингибирование метаболизма полиаминов	2-дифлюорометилорнитин, ретиноиды, тамоксифен
Модулирование активности гормонов и факторов роста	НПВП, ретиноиды, куркумин, тамоксифен
Модулирование передачи сигнала	НПВП, ретиноиды, полифенолы, тамоксифен
Ингибирование активности онкогенов	НПВП, генистеин, монотерпены
Индукция терминальной дифференцировки	Кальций, ретиноиды, витамин D ₃
Индукция апоптоза	Генистеин, куркумин, ретиноиды, тамоксифен

Роль хирургии в профилактике рака



Классификация онкобиомаркеров



Условия организации скрининга



Заболевание:

- Этиология и патогенез изучены достаточно полно
- Имеет четко различимые стадии
- Лечение на ранней стадии более эффективно, чем на поздней
- Достаточно распространено в популяции, в которой проводится скрининг

Тест:

- Достаточно чувствительным и специфичным
- Доступным и простым
- Безопасным
- Недорогим



Условия организации скрининга

Программа:

- Скрининговый тест должен повторяться при латентном начале заболевания
- Должна предоставлять адекватные возможности для более подробной диагностики заболевания тем, у кого выявлен положительный результат
- Должна предоставлять высококвалифицированное лечение данного заболевания
- Преимущества должны перевешивать физический и психологический вред
- Должна быть финансово оправдана

Популяция:

- При скрининге должны учитываться факторы риска развития заболевания и их распространенность
- Больные должны успешно переносить лечение



Возможные систематические ошибки



Скрининг колоректального рака

Популяция для скрининга

- ▶ В Англии - люди в возрасте от 60 до 74 лет
В Шотландии и США – люди в возрасте от 50 до 74 лет

Интервал между скрининговыми тестами

- ▶ В Шотландии – 2 года
В США: для анализа кала на скрытую кровь – 1 год, для гибкой сигмоидоскопии – 5 лет, для колоноскопии – 10 лет

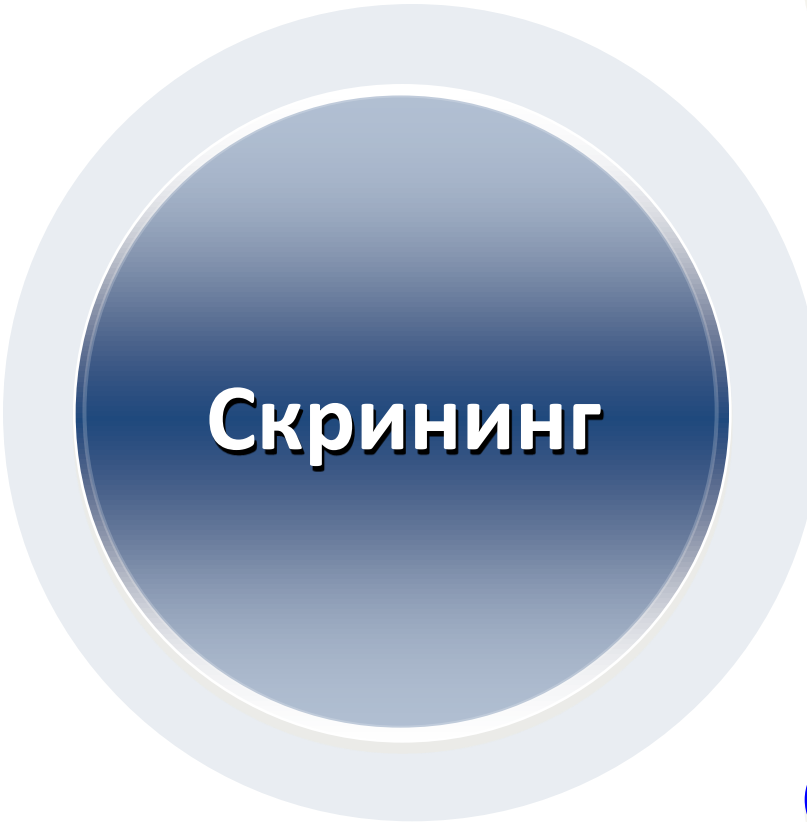
Особенности скрининга

- ▶ В случае обнаружения скрытой крови в кале, проводится колоноскопия
Пациенты с высоким риском колоректального рака включаются в программу скрининга раньше и проходят скрининговые тесты чаще



Стоимость скрининга – 20,000 фунтов стерлингов на год спасенной жизни

Скрининг рака простаты



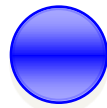
Скрининг



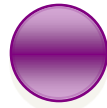
В 1974 году в Великобритании более 50% случаев рака простаты диагностировалось на поздних стадиях, в 2009 году это заболевание в большинстве случаев выявляется на ранних стадиях



Тестирование на ПСА рекомендуется всем мужчинам с нарушениями нижних отделов мочеполового тракта, а также часто проводится при общем скрининге. В США тестирование на PSA рекомендуется всем мужчинам в возрасте от 50 до 75 лет



Интервал между скрининговыми тестами составляет 2-4 года



Уровень ПСА более 4 мкг/л является показанием для биопсии простаты



Спасибо за внимание!