



3.3. Эпидемиология онкологических заболеваний. (часть 2)

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска онкологических заболеваний.

Исследование роли генетических полиморфизмов в развитии онкологических заболеваний.



Определение

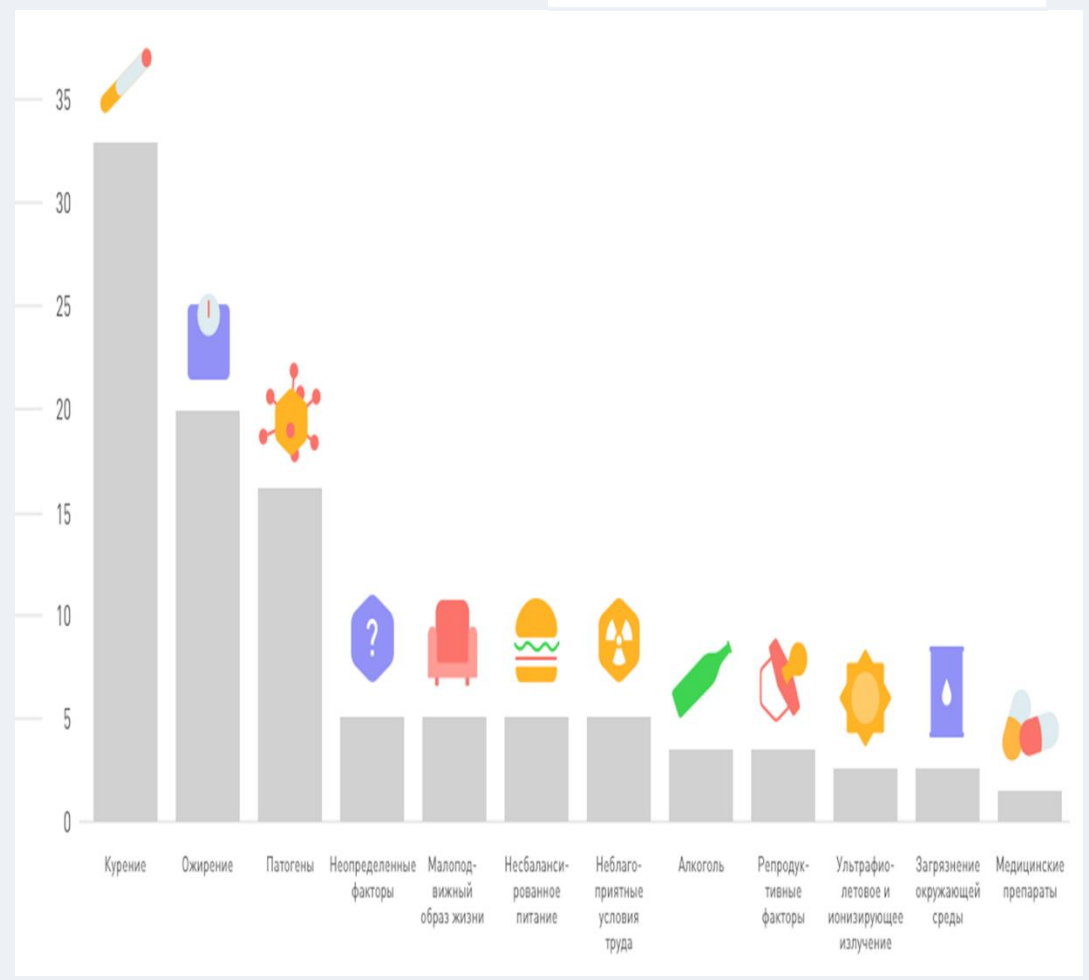
Фактор риска – обстоятельство, влияющее на вероятность или последствия реализации риска, но не являющееся его непосредственной причиной.

Модифицируемые факторы риска - значит способные к изменениям, активно управляемые извне - особенности образа жизни и привычки человека (например, табакокурение, гиподинамия, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем и др.).

Немодифицируемые факторы риска - не поддаются изменениям и используются в основном при определении прогноза возникновения заболевания (например, пол, возраст, и генетические особенности)



Статистика ЗНО в мире



Факторы риска развития ЗНО

I. Внешние:

1. Физические
2. Химические
3. Биологические

II. Генетические



Физические факторы риска:



Казанский Государственный
Медицинский Университет

1. Ионизирующая радиация



2. Неионизирующая радиация
(ультрафиолетовое излучение)



3. Радон



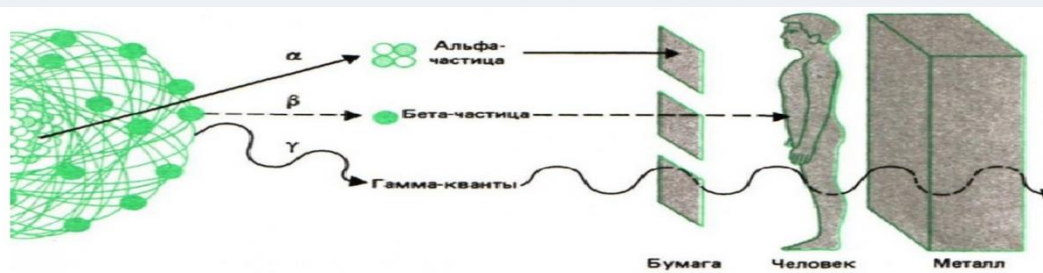
4. Электромагнитное излучение



Ионизирующее излучение

Ионизирующее излучение -

это виды радиоактивных излучений, которые, попадая в определенные среды или проникая через них, производят в них ионизацию, т.е. приводят к образованию заряженных частиц.



Естественный радиационный фон (грунт, воздух, вода, пища, космос)



Техногенная радиация (профессия, медицина, ядерные катастрофы)



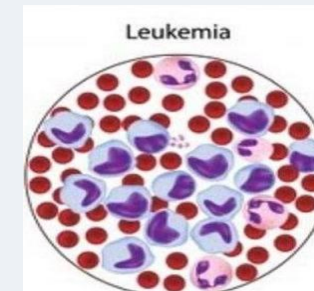
Ионизирующее излучение



Казанский Государственный
Медицинский Университет

ЭКСПОЗИЦИЯ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ

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



ЭКСПОЗИЦИЯ НИЗКИМИ ДОЗАМИ

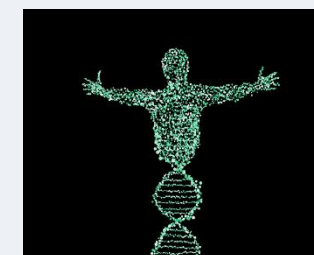
Средняя доза в год на человека - $\approx 3,4$ мЗв (88% от природных источников и 12% от медицинских процедур)



Генетическая предрасположенность

Может усиливать эффект от низких доз радиации.

$\approx 3\%$ населения имеют повышенную чувствительность к ионизирующему излучению



Неионизирующее излучение (ультрафиолетовое)



Казанский Государственный
Медицинский Университет

Ультрафиолетовые лучи – невидимая радиация, энергия, распространяющаяся в пространстве в виде электромагнитных волн длиной от 10 до 400 нм, UV, ultraviolet .



ДЛИННОВОЛНОВЫЕ ЛУЧИ А (УФА) (в течении всего светового дня)

- проникают в глубокие слои кожи
- снижают содержание коллагена, эластина и воды в клетках
- ускоряют процесс ее старения
- вызывают появление легкого покраснения, после которого на коже появляется нестойкий загар
- высокая проникающая способность

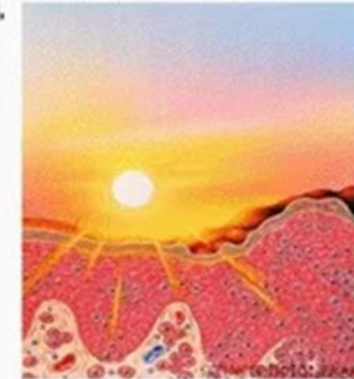
Средневолновые ЛУЧИ В (УФВ)

(с 11 ч до 15 ч)

- стимулируют выработку меланина (стойкий загар)
- вызывают сильное покраснение и ожог
- опасны, могут спровоцировать рак кожи

ЛУЧИ ТИПА С (УФС)

- очень опасны, но оно практически не достигает поверхности земли благодаря озоновому слою

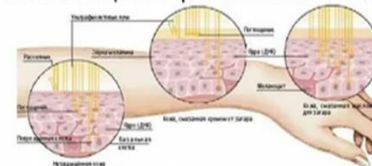


Механизм действия:

повреждение нуклеиновых кислот, инактивирует клеточные ферменты, что делает клетки нежизнеспособными



- Поглощение УФ-В излучения клетками кожи может привести к разрушению химических связей в ДНК. Поврежденная ДНК может стать "спусковым механизмом" развития рака. УФ излучение ослабляет иммунитет организма, и кожа не в состоянии бороться с появляющимися раковыми клетками.



Факторы риска

Основной фактор риска и причина возникновения – инсоляция (воздействие УФ лучей)

Факторы	Рак кожи (базальноклеточный и плоскоклеточный)	Меланома
Возраст	Старше 55 лет	Моложе 55 лет
Пол	Чаще у мужчин	Чаще у мужчин 1,2:1
Локализация	Лицо, шея, предплечье, кисть	Туловище (одинаково у мужчин и женщин) Ноги (у женщин)

Неионизирующее излучение (ультрафиолетовое)



Казанский Государственный
Медицинский Университет

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

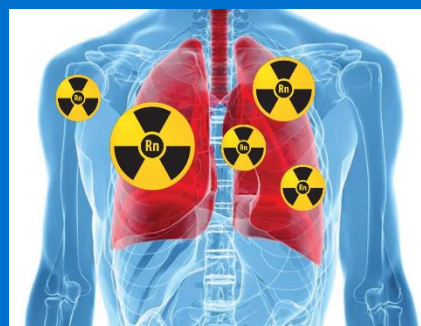
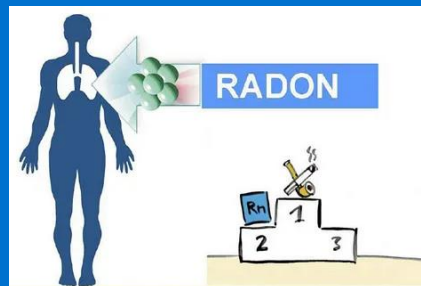


Физические факторы риска



Казанский Государственный
Медицинский Университет

РАДОН



ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ



Химические факторы риска:

1. Табакокурение
2. Особенности питания
3. Потребление алкогольных напитков
4. Загрязнение окружающей среды
5. Медицинские препараты и другие ятрогенные факторы
6. Гербициды
7. Профессиональные канцерогены



Табакокурение



Казанский Государственный
Медицинский Университет

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 ≈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

Самые курящие и некурящие страны

Количество сигарет, выкуриваемых одним человеком в год



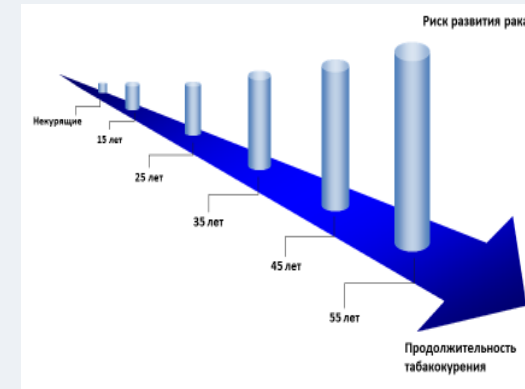
Источники: Всемирный фонд изучения патологий заболеваний, Американское онкологическое общество

INSIDER PRO

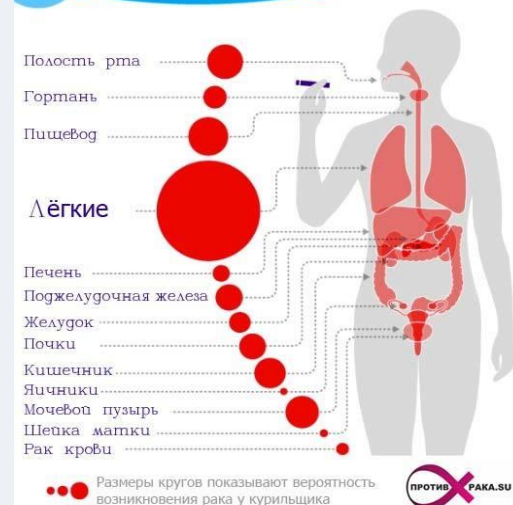
В России курят:



Среднее количество, выкуриваемых сигарет за сутки



КУРЕНИЕ
ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ
12 ВИДОВ РАКА

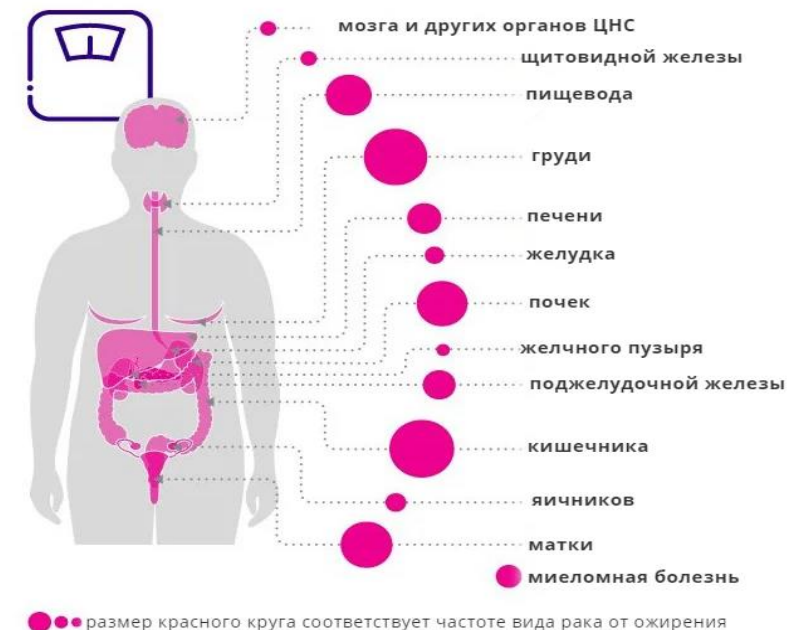
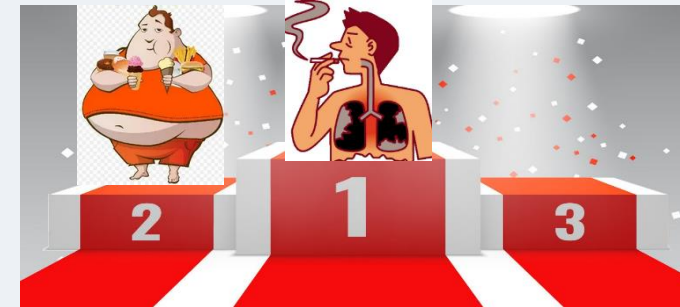


Особенности питания. Ожирение.



Казанский Государственный
Медицинский Университет

- Питание является вторым по значимости фактором канцерогенеза после курения, связанным с 30 % случаев рака в развитых странах и с 20 % случаев рака в развивающихся странах;
- Изучена связь тучности с повышенной частотой заболеваемости раком пищевода, желудка, желчного пузыря, колоректальным раком, раком молочной железы (в менопаузе), раком эндометрия, простаты, щитовидной железы и почки.



Особенности питания



Казанский Государственный
Медицинский Университет

Высокое содержание красного мяса в пищевом рационе повышает риск развития колоректального рака

Высокое содержание соленой рыбы в пищевом рационе повышает риск развития назофарингеальной карциномы

Нитрозамины, нитраты и нитриты повышают риск рака пищевода и желудка

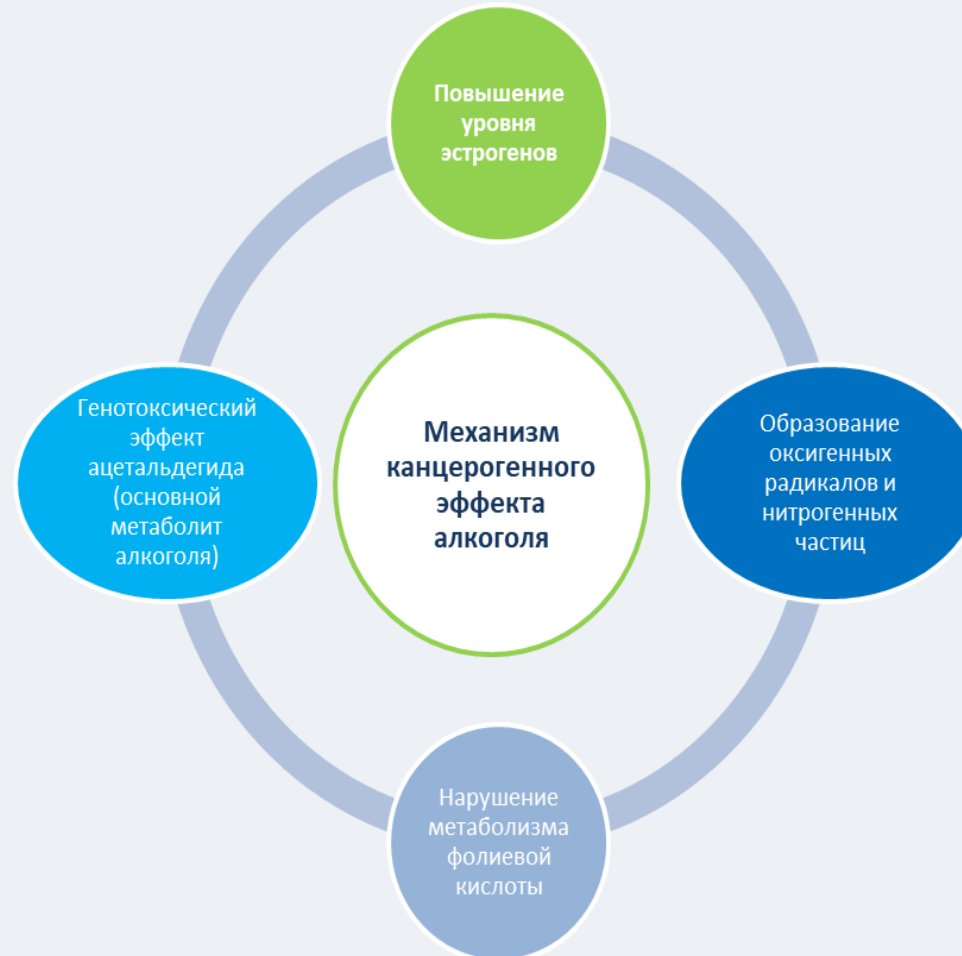
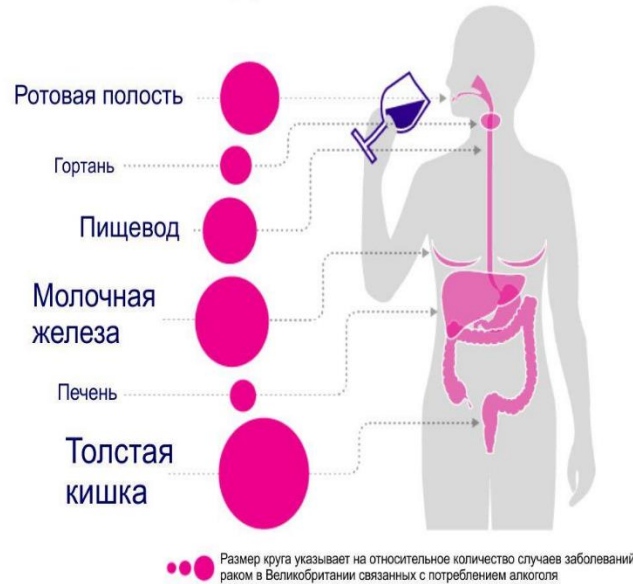
Экспозиция афлатоксинами, выделяемыми поселяющимися на кукурузе, арахисе и сое, плесневыми грибами рода *Aspergillus*, повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы





Потребление алкогольных напитков

АЛКОГОЛЬ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ СЕМЬ ВИДОВ РАКА



Пьют все ?



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



Медицинские препараты и другие ятрогенные факторы



Казанский Государственный
Медицинский Университет

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		

Химические факторы риска

ГЕРБИЦИДЫ



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

Алюминиевая промышленность	ПАУ	Рак легкого, мочевого пузыря
Аурамина производство	Аурамин	Рак мочевого пузыря
Газификация угля	ПАУ	Рак легкого, кожи, мочевого пузыря, мошонки
Добыча гематита (подземная)	Радон	Рак легкого
Изопропилового спирта производство	Диизопропил сульфат, изопропиловые масла	Рак носовых пазух, легкого, гортани
Коксование угля	ПАУ	Рак легкого, почки, мочевого пузыря
Литейная промышленность	ПАУ, кремниевая пыль, пары металла	Рак легкого
Мебельная промышленность	Древесная пыль	Рак полости носа
Малярные работы	Растворители	Рак мочевого пузыря, легкого
Обувная промышленность	Бензол	Лейкоз, лимфома
Резиновая промышленность	Ароматические амины, растворители	Рак легкого, мочевого пузыря, желудка, толстой кишки, простаты, кожи, гемобластоз
Фуксина производство	Фуксин, орто-толуидин	Рак мочевого пузыря

Биологические факторы риска



Казанский Государственный
Медицинский Университет

1.Гельминты

2.*Schistosoma mansoni* и *Schistosoma haematobium*

3.HP

4.Вирус папилломы человека (HPV)

5.Герпес-вирус человека 8-го типа (HHV8) - саркома Капоши -ассоциированный герпес-вирус (KSHV)

6.Вирус Т-клеточного лейкоза (HTLV-1)

7.Вирус Эпштейна - Барра (EBV)

8.Вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV)

9.Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV)

10.Эндогенные гормоны

11.Экзогенные гормоны

12.Репродуктивные факторы

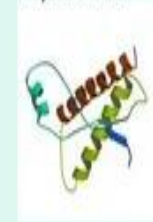
• гельминты



• простейшие



• прионы



• бактерии



• вирусы



Биологические факторы риска. Гельминты



Казанский Государственный
Медицинский Университет

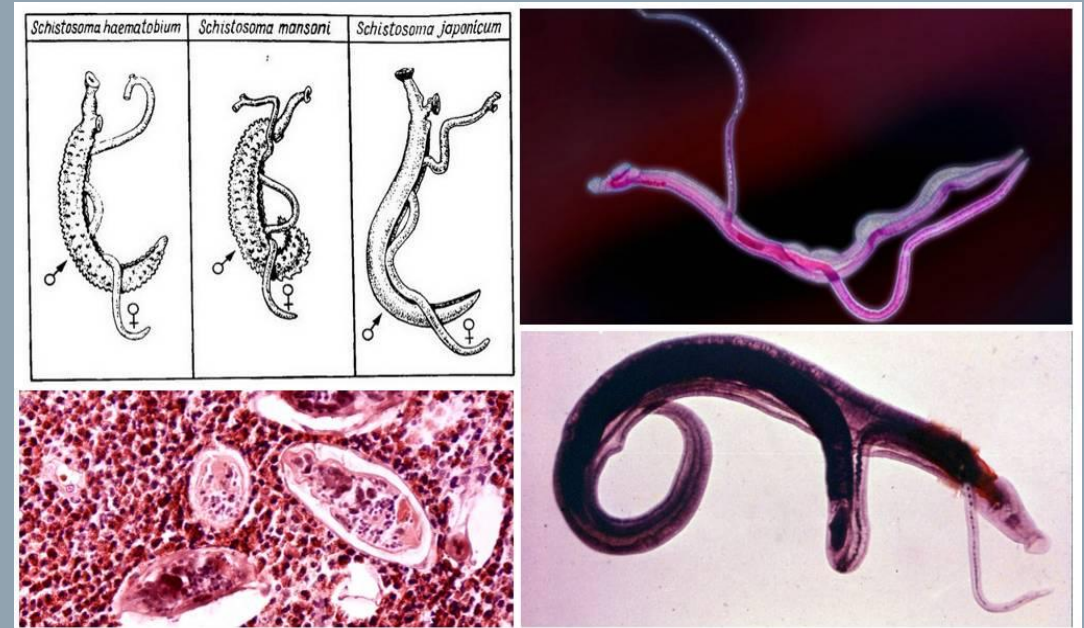
Opisthorchi



Clonorchis



Schistosoma mansoni и
Schistosoma haematobium



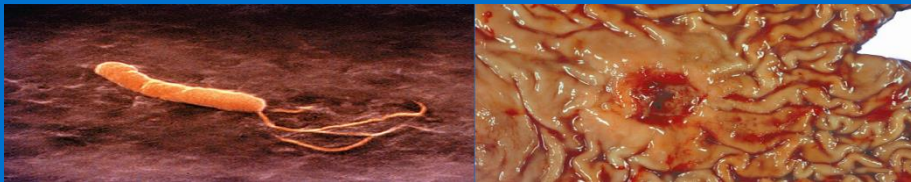
Биологические факторы риска



Казанский Государственный
Медицинский Университет

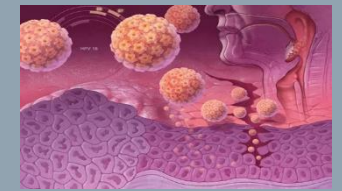
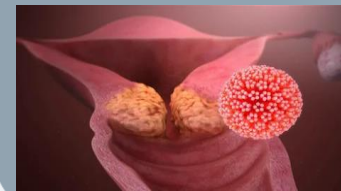
HELICOBACTER PYLORI (HP)

- Около половины населения инфицированы HP (в развивающихся странах -~90%)
- Этиологический агент аденокарциномы и лимфомы желудка
- Основная причина развития ~60% случаев рака желудка в Европе
- Штаммы различаются по канцерогенному потенциалу
- Наиболее канцерогенны CagA+ -штаммы



Вирус папилломы человека (HPV)

- Этиологический фактор в развитии рака шейки матки
- Более 2 миллионов новых случаев инфицирования HPV в год
- Особенность: образуется доброкачественная опухоль, вирусная ДНК интегрируется, происходит малигнизация
- Разной степени онкогенности

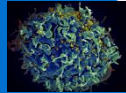


Биологические факторы риска

Герпес-вирус человека 8-го типа
(HHV8) - саркома Капоши -
ассоциированный герпес-вирус (KSHV)

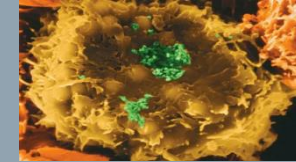


Вирус иммунодефицита человека
(ВИЧ, HIV)



- ВИЧ 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

Вирус Т-клеточного лейкоза
(HTLV-1)



- 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

Биологические факторы риска



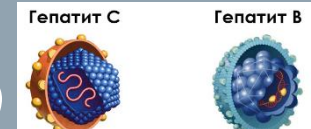
Казанский Государственный
Медицинский Университет

Вирус Эпштейна - Барра (EBV)



- Инфицировано более 90 % взрослого населения (в эндемических районах - до 100 %)
- В эндемических регионах Экваториальной Африки в 100% случаев у больных с лимфомой Беркитта наблюдается повышенный титр EBV-антител, в неэндемических регионах этот показатель составляет 20-87 %
- Доказана связь ВЭБ с лимфомой Беркитта, назофарингеальной карциномой, ходжкинскими лимфомами, синоназальной ангиоцентрической Т-клеточной лимфомой и В-клеточными лимфомами.

Вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV)



- Инфицированные HBV/HCV люди имеют высокий риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Доля HCC, вызываемая HBV и HCV, составляет 23 и 20 % в развитых странах и 59 и 33% - в развивающихся соответственно.
- Мутации, индуцируемые данным вирусом, совпадают с мутациями, которые являются типичными для областей с высокой экспозицией афлатоксинов в пище, таким образом, возможно синергическое действие HBV-инфекции и подобных химических канцерогенов в индукции HCC.
- HBV, HCV и сигаретный дым также обладают синергическим действием в развитии HCC

Биологические факторы риска



Экзогенные гормоны

- Оральные контрацептивы снижают риск развития рака эндометрия, яичников, колоректального рака
- Оральные контрацептивы повышают риск развития рака молочной железы, шейки матки, у ВПЧ-положительных женщин – рака печени
- Андрогенные стероиды – рак простаты

Эндогенные гормоны

- Высокие концентрации эстрогенов, не сбалансированные прогестероном
- Повышенная конверсия андрогенов в эстрогены
- Высокий уровень IGF-1
- Высокий уровень андрогенов у мужчин
Все это повышает риск развития рака молочной железы, эндометрия, яичников, простаты, яичка.

Биологические факторы риска

Репродуктивные факторы (немодифицируемые) :

- Семейный анамнез рака толстой кишки
- Семейный анамнез рака молочной железы
- Возраст первой беременности
- Раннее начало менструаций
- Поздняя менопауза



Генетические факторы риска. Исследование роли генетических полиморфизмов в развитии онкологических заболеваний.



- **Генетическая восприимчивость** - фокусируется на унаследованных генетических изменениях в генах генетической восприимчивости и эффекта этих изменений на риск развития рака в течение жизни.
- **Генетика соматических клеток** - фокусируется на мутациях, появляющихся в клетках в течение жизни, и роли, которую эти мутации играют в опухолевой инициации и прогрессии.
- **Биохимически гены злокачественных новообразований классифицируются на 3 группы:**
 - онкогены (например, RAS и MYC);
 - опухолесупрессорные гены (например, ген предрасположенности к ретинобластому Rb и ген предрасположенности к меланоме CDKN2A(p16));
 - гены-модификаторы риска (например, ген алкогольдегидрогеназы и ацетальдегидрогеназы).



Генетические факторы риска

- 25 % различий в риске развития рака между людьми связаны с генетической восприимчивостью;
- Вызываемые наследственными генетическими дефектами злокачественные новообразования составляют 1-2 % от всех случаев рака;
- «Неблагоприятный» фенотип может встречаться у 30-50 % населения;
- Наследуемая предрасположенность к следующим видам рака: ретинобластома, опухоль Вильмса, рак ободочной и прямой кишки (предрасполагающий фактор - семейный аденоматозный полипоз толстой кишки), синдром множественных аденокарцином (синдром Линча), синдром Ли – Фраумени, рак молочной железы, рак простаты, меланома.

Заключение



Казанский Государственный
Медицинский Университет

Правильное отношение к своему здоровью, подразумевающее соблюдение элементарных правил профилактики и регулярное медицинское обследование, позволяет человеку снизить риск развития рака на 90%. А это означает, что, приложив определенные усилия, каждый из нас способен прожить жизнь без опухолевых заболеваний.





Казанский Государственный
Медицинский Университет

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

