

Masterclass IV

In this session, the theme will be Cancer Basics or principles underlying the development of malignant neoplasms. Lets start with some definitions. Incidence, or the number of cancer cases within a given year for 100,000 individuals of a given population. Mortality is the same for numbers of deaths. Survival is the percentage of cancer cases who remain alive after a set period of time after diagnosis of a tumour - we talk about one year survival or more commonly five years survival. And prevalence is the number of people living at a particular moment in time with a particular disease. These are all indices of burden - Our aims are to decrease the first two, increase the third and make the existence of survivors as normal as possible.

Could I have the next slide please

Before anything else we should be aware of the fact that cancer, as well as other NCDS, are essentially environmental diseases, with obvious implications for control efforts. Compelling evidence starts with the investigation by Sir Percival Pott in London of the 1770s of the association between soot exposure in chimney sweeps and scrotal cancer. Other occupational studies focused on aniline dyes and bladder cancer and the superficial anomaly of elevated breast but very low cervical cancer rates in nuns. What was the explanation? Think about no sexual exposure to human papilloma viruses and no experience of childbirth and lactation. It was early realised that migrating from one physical location to another, from country to country, especially when this entailed major shifts in cultural norms, was accompanied by shifts in burden in particular cancer rates, with no concomitant shift in genetic background. The existence of geographical, histopathological and temporal variation is also clear evidence of environmental influences at work. Age dependence with the vast majority of cancers arising in the aged also provides proof that there is not some magic bullet which causes cancer to develop overnight. On a last note of caution, beware becoming too rich if it means the wherewithal to afford obesity.

Next, please

OK the conclusion is environmental, at least to a very large extent. So now we can look at the various areas of endeavour that have contributed to our understanding of cancer principles - since you have all already assimilated the text, far faster than I could possibly read it out, lets move on to the next slide. Verbatim readers take note!

Мастер-класс IV

На этом занятии темой будут «основы изучения рака» или принципы, лежащие в основе развития злокачественных новообразований. Начнем с некоторых определений. Заболеваемость или количество случаев рака в течение определенного года среди 100 000 человек данной популяции. Смертность аналогична количеству смертей. Выживаемость — это процент больных раком, которые остаются в живых по истечении определенного периода времени после диагностики опухоли. Мы говорим о выживаемости в течение одного года или, чаще, пяти лет. А распространенность – это количество людей, живущих в конкретный момент времени с тем или иным заболеванием. Все это показатели бремени. Наша цель – снизить первые два, увеличите третий и сделать существование выживших максимально нормальным.

Можно мне следующий слайд, пожалуйста?

Прежде всего, мы должны осознавать тот факт, что рак, как и другие НИЗ, по своей сути являются экологическими заболеваниями, имеющими очевидные последствия для усилий по борьбе с ними. Убедительные доказательства начинаются с расследования, проведенного сэром Персивалем Поттом в Лондоне в 1770-х годах, о связи между воздействием сажи на трубочистов и раком мошонки. Другие профессиональные исследования были сосредоточены на анилиновых красителях и раке мочевого пузыря, а также поверхностной аномалии приподнятой груди, но очень низкой частоте рака шейки матки у монахинь. Каково было объяснение? Подумайте об отсутствии сексуального контакта с вирусами папилломы человека и отсутствии опыта родов и лактации. Рано стало понятно, что миграция из одного физического места в другое, из страны в страну, особенно когда это влекло за собой серьезные изменения в культурных нормах, сопровождалась изменениями в бремени рака, в частности, в заболеваемости раком, без сопутствующих изменений в генетическом фоне. Существование географических, гистопатологических и временных вариаций также является явным свидетельством воздействия окружающей среды. Возрастная зависимость, при которой подавляющее большинство случаев рака возникает у пожилых людей, также является доказательством того, что не существует какого-то волшебного средства, вызывающего развитие рака в одночасье. И последнее предостережение: остерегайтесь стать слишком богатыми, если это означает возможность позволить себе ожирение.

Следующий, пожалуйста

Хорошо, вывод экологический, по крайней мере, в очень большой степени. Итак, теперь мы можем рассмотреть различные области деятельности, которые способствовали нашему пониманию принципов рака - поскольку вы все уже усвоили текст, гораздо быстрее, чем я смог его прочитать, давайте перейдем к следующему слайду. Читатели дословно, будьте осторожны! (или? Читатели Verbatim обратите внимание)

Epidemiology encompasses, as is to be expected from the scope of the problem, a very wide range of activities. Starting at the top left we can move from registration descriptive efforts, which has led to awareness of the existence of high-risk families, partly due to genetic anomalies, and the gene-environment where polymorphisms exert their influence, as detailed by molecular epidemiology. The focus on exactly which environmental factors are at play has stimulated analytical studies, which have identified important biochemical parameters, which naturally vary with tissue physiology. Think of the dichotomy between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma development in different sites in the lung and esophagus. I call this area pathophysiological epidemiology, with its total dependence on accurate pathological diagnosis. A cancer is not a cancer but rather..... Last but not least we have clinical epidemiology, casting light on prognosis of defined cancer types and stages. All have provided clues to the nature of neoplasms which we will later explore with attention to specific organ sites.

Next, please

The generally accepted paradigm, based on both experimental and clinical experience, is that each cancer develops from a single 'altered' cell, in most cases either of glandular or squamous morphology. Initiation occurs when genetic alterations due to carcinogen exposure, whether chemical or physical, become 'fixed' by cell division. Subsequently, over extended periods of time, it is quite likely that the processes require 30, 40, whatever years, nodules appear and eventually invasive metastasizing lesions. The possible exception is childhood cancer - arising with a background of very active proliferation. There is ample evidence of nodules within nodules, involved in so-called progression (nothing to do with economic progress). In what we can call the modulation period, I prefer this to promotion period since inhibition is also conceivable, the principal factor is cell proliferation or growth. However, biochemical changes characteristic of preneoplasia mean that it is not a level playing field.

Эпидемиология охватывает, как и следовало ожидать исходя из масштаба проблемы, очень широкий спектр деятельности. Начиная с верхнего левого угла, мы можем перейти от описательных усилий по регистрации, которые привели к осознанию существования семей высокого риска, отчасти из-за генетических аномалий, и генной среды, в которой полиморфизмы оказывают свое влияние, как подробно описано в молекулярной эпидемиологии. Акцент на том, какие именно факторы окружающей среды играют роль, стимулировал аналитические исследования, которые выявили важные биохимические параметры, которые естественным образом изменяются в зависимости от физиологии тканей. Подумайте о дихотомии между развитием аденокарциномы и плоскоклеточного рака в разных участках легких и пищевода. Я называю эту область патофизиологической эпидемиологией, поскольку она полностью зависит от точного патологического диагноза. Рак - это не рак, а... И последнее, но не менее важное: у нас есть клиническая эпидемиология, проливающая свет на прогноз определенных типов и стадий рака. Все они дали ключ к разгадке природы новообразований, которые мы позже исследуем, уделяя внимание конкретным участкам органов.

Следующий, пожалуйста

Общепринятая парадигма, основанная как на экспериментальном, так и на клиническом опыте, заключается в том, что каждый рак развивается из одной «измененной» клетки, в большинстве случаев железистой или плоскоклеточной морфологии. Инициация происходит, когда генетические изменения, вызванные воздействием канцерогенов, химических или физических, «фиксируются» в результате деления клеток. В дальнейшем, в течение длительных периодов времени, вполне вероятно, что процессы потребуют 30, 40, не важно сколько лет, появляются узелки и в конечном итоге инвазивные метастазирующие поражения. Возможным исключением является детский рак, возникающий на фоне очень активной пролиферации. Существует множество свидетельств наличия узелков внутри узлов, участвующих в так называемой прогрессии (не имеющей ничего общего с экономическим прогрессом). В том, что мы можем назвать периодом модуляции, я предпочитаю его периоду стимулирования, поскольку ингибирование также возможно, основным фактором является пролиферация или рост клеток. Однако биохимические изменения, характерные для пренеоплазии, означают, что это не равные условия игры.

The fact that 'selfish' initiated populations feature a directed shift towards insulin-associated anabolism, characterized by decrease in glucose-6-phosphatase but increase in glucose-6-phosphate dehydrogenase, key to the pentose phosphate shunt, (as illustrated by serial frozen sections reacted for these key enzymes) as well as other pathways leading to provision of building blocks facilitating cell division. We should also note the decrease in phase I P450 species which are responsible for activation of toxic agents to reactive species capable of interfering with cell division. Preneoplasia protects itself against genetic damage - P53 rules OK perhaps?

Therefore, when we have chronic stimuli for growth, whether regenerative or metabolic in nature, cell division will preferentially occur in initiated populations given their inherent advantages. Exposure to antioxidants, for example, can result in mito-release because of induction of phase II drug metabolic capacity, so that normal cells also escape mito-inhibition. Under conditions of enhanced growth advantage, one can readily envisage more rapid onset of neoplasia. The larger the nodule size the greater the likelihood of alteration in the direction of malignancy.

The next slide also relies on both experimental and epidemiological identification of influences. Factors predisposing to cancer development are noted in red, protection in green. The rationale for the especial focus on insulin and sex hormones is their central roles in development of adenocarcinomas of the colorectum, breast, endometrium and other sites.

Thinking in terms of primary and secondary prevention, next slide please, we can propose a general understanding using our red and green colour scheme. Carcinogen exposure and proliferation drive the early stages. Here the idea of screening and resection of premalignant lesions is also highlighted, employing various modalities. We will return to relevant details in our coverage of individual tumour types in the next lecture.

Тот факт, что в «эгоистичных» популяциях наблюдается направленный сдвиг в сторону инсулин-ассоциированного анаболизма, характеризующимся снижением уровня глюкозо-6-фосфатазы, но увеличением уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ключевого фактора пентозофосфатного шунта (как иллюстрируется серийными замороженными участками реагировали на эти ключевые ферменты), а также другие пути, ведущие к предоставлению строительных блоков, облегчающих деление клеток. Следует также отметить уменьшение видов P450 фазы I, ответственных за активацию токсических агентов, до реактивных видов, способных препятствовать делению клеток. Пренеоплазия защищает себя от генетических повреждений — возможно, P53 правит?

Следовательно, когда у нас есть хронические стимулы роста, будь то регенеративные или метаболические по своей природе, деление клеток будет преимущественно происходить в инициированных популяциях, учитывая присущие им преимущества. Например, воздействие антиоксидантов может привести к мито-высвобождению из-за индукции метаболической способности лекарственного средства фазы II, так что нормальные клетки также избегают митоингибирования. В условиях повышенного преимущества в росте можно легко предположить более быстрое возникновение неоплазии. Чем больше размер узла, тем больше вероятность его изменения в сторону злокачественного новообразования.

Говоря о первичной и вторичной профилактике, на следующем слайде мы можем предложить общее понимание, используя нашу красно-зеленую цветовую схему. Воздействие канцерогенов и их распространение приводят к ранним стадиям. Здесь также подчеркивается идея скрининга и резекции предраковых поражений с использованием различных методов. Мы вернемся к соответствующим деталям при рассмотрении отдельных типов опухолей в следующей лекции.

Next slide please

I would like to use the example of smoking to highlight some of the social interventions which are conceivable. First is the question of availability - high price through taxation is one of the most successful approaches, together with smoking bans in the workplace and entertainment venues. The fewer the opportunities you have to smoke and the greater the inconvenience, the fewer cigarettes you are likely to consume. Then there is restriction of advertising and generation of negative peer group pressure. Finally, we can target biological effects, possibly with attention to their amelioration for those who find it impossible to kick the habit. Perhaps, as a start we can explain why some individuals are more prone to become confirmed smokers. As in other areas where regulation is feasible, government action is pivotal.

Next

Moving into the clinical sphere, there are of course many, many areas of enquiry deserving our epidemiological scrutiny. The final outcome is not simply dependent on survival but also on quality of life. but whatever the case. multiple influences are in play. This slide was created to target prostate cancer in particular but similar schemes could be imagined for all the cancer types. The impact of risk factors long-term, experience of screening, biopsy and treatment history, all need to be taken into account, hopefully in future comprehensive case-control studies.

Next slide, please

My own feeling is that control costs constitutes a research area which deserves particular emphasis - one which has unfortunately been hardly explored. Costs can obviously be financial but can also be psychological, and both of these areas need to be put under the magnifying glass. Whether it be at the level of the individual or the society, there could be more emphasis on calculating relative costs of prevention as against cure, taking into account the fact that prevention impacts on cure through down-staging. Futility and fear may to be overcome by appropriate, culturally sensitive, education. Pain can be controlled and accessibility issues addressed.

Следующий, пожалуйста

Я хотел бы использовать пример курения, чтобы подчеркнуть некоторые мыслимые социальные вмешательства. Во-первых, это вопрос доступности: высокая цена за счет налогообложения является одним из наиболее успешных подходов, наряду с запретом на курение на рабочих местах и в развлекательных заведениях. Чем меньше у вас возможностей курить и чем больше неудобств, тем меньше сигарет вы, скорее всего, выкурите. Затем происходит ограничение рекламы и создание негативного давления со стороны сверстников. Наконец, мы можем нацелить биологические эффекты, возможно, обращая внимание на их улучшение для тех, кто считает невозможным избавиться от этой привычки. Возможно, для начала мы сможем объяснить, почему некоторые люди более склонны к тому, чтобы стать заядлыми курильщиками. Как и в других областях, где регулирование возможно, решающее значение имеют действия правительства.

Следующий, пожалуйста

Что касается клинической сферы, то, конечно, существует множество областей исследований, заслуживающих нашего эпидемиологического изучения. Окончательный результат зависит не только от выживания, но и от качества жизни. Этот слайд был создан, в частности, для борьбы с раком простаты, но аналогичные схемы можно представить для всех типов рака. Влияние факторов риска в долгосрочной перспективе, опыт скрининга, биопсии и истории лечения - все это необходимо принять во внимание, мы надеемся, что в будущих комплексных исследованиях «случай-контроль».

Последний слайд, пожалуйста

По моему мнению, контроль затрат представляет собой область исследований, заслуживающую особого внимания, но, к сожалению, почти не изученную. Затраты, очевидно, могут быть финансовыми, но могут быть и психологическими, и обе эти области необходимо рассматривать под увеличительным стеклом. Будь то на уровне отдельного человека или общества, следует уделять больше внимания расчету относительных затрат на профилактику по сравнению с лечением, принимая во внимание тот факт, что профилактика влияет на лечение за счет снижения стадии. Тщетность и страх можно преодолеть с помощью соответствующего, учитывающего культурные особенности образования. Боль можно контролировать и решать проблемы доступности.

Next slide, This has been a very long lecture and I just want to quickly finish off with three questions, firstly what research?, and here we have itemized a range of observational, analytical, intervention and review approaches

Next, secondly where, and here I want to stress the advantages of local research centers with access to population-based cancer registry data, and thirdly, next slide please,

who, everything depends on people power. Thank you.

Следующий слайд: Это была очень длинная лекция, и я просто хочу быстро закончить тремя вопросами: во-первых, какие исследования? Здесь мы перечислили ряд подходов к наблюдению, анализу, вмешательству и обзору.

Далее, во-вторых, где, и здесь я хочу подчеркнуть преимущества местных исследовательских центров с доступом к данным популяционного реестра рака, и, в-третьих, следующий слайд, пожалуйста,

кто, все зависит от власти народа. Спасибо.