

Masterclass V

The present presentation concerns some of what we have learned from research focused on individual cancer sites and specific histopathological types, as well as a very superficial coverage of possible research questions that would reward enquiry.

Could I have the next slide please

Here I have summarized findings from Globocan 2020 for countries of the old USSR as well as Finland, Turkey and Mongolia, as immediate neighbours. Regarding cancer incidence overall in males, lung cancer ranks first, second or third for all countries listed. Gastric and colorectal sites feature in almost all. In females, the predominance of breast cancer is ubiquitous with the notable exception of Mongolia. Colorectal and cervical cancer appear to be jostling for the number two position, but of course this is changing over time. Regarding mortality in both genders, findings for lung and breast, colorectal and gastric, and in countries of central Asia, the cervix, reinforce the conclusion that these five cancer sites might be prioritized to good effect.

Next, please

Starting with lung, we must first appreciate that there are marked differences in etiology and characteristics of the two major types of cancer in this organ - the adenocarcinoma (AC) and the squamous cell carcinoma (SCC). In the past the SCC has predominated in males, but as shown by data from the US, there has been a shift towards AC. In females, the AC is the far more common type, although there is great variation in exact proportions. AC increase appears to be balancing SCC decrease, so that overall incidence may remain relatively constant.

Next, please

Exposure to tobacco smoke, either first or second hand, is the accepted major etiological factor although the rise in non-smoking females is difficult to reconcile with the continued decrease in smoking by their partners. Survival is far better in Western Europe, and it is clear that early detection does allow effective therapy. Separate genetic alterations may be evident in the two types, so molecular typing may play a role in choice of therapeutic agent.

Мастер-класс V

Настоящая презентация касается частично того, что мы узнали в результате исследований, посвященных отдельным локализациям рака и конкретным гистопатологическим типам, а также очень поверхностно освещения возможных исследовательских вопросов, которые заслуживают внимания.

Можно мне следующий слайд, пожалуйста?

Здесь я обобщил результаты исследования Globocan 2020 для стран бывшего СССР, а также Финляндии, Турции и Монголии, являющихся непосредственными соседями. Что касается заболеваемости раком среди мужчин в целом, рак легких занимает первое, второе или третье место во всех перечисленных странах. Почти у всех имеются желудочные и колоректальные участки. У женщин рак молочной железы преобладает повсеместно, за заметным исключением Монголии. Колоректальный рак и рак шейки матки, похоже, борются за второе место, но, конечно, со временем ситуация меняется. Что касается смертности у обоих полов, данные по легким и молочной железе, колоректальному раку и желудку, а также в странах Центральной Азии по шейке матки подтверждают вывод о том, что эти пять локализаций рака могут быть приоритетными для достижения хорошего эффекта.

Следующий, пожалуйста

Начиная с легких, мы должны прежде всего осознать, что существуют заметные различия в этиологии и характеристиках двух основных типов рака этого органа — аденокарциномы (АК) и плоскоклеточного рака (ПКР). В прошлом SCC преобладал у мужчин, но, как показывают данные из США, произошел сдвиг в сторону АС. У женщин АС является гораздо более распространенным типом, хотя точные пропорции сильно различаются. Увеличение АС, по-видимому, уравнивает снижение SCC, так что общая заболеваемость может оставаться относительно постоянной.

Следующий, пожалуйста

Воздействие табачного дыма, как при активном, так и при пассивном курении, является признанным основным этиологическим фактором, хотя рост числа некурящих женщин трудно совместить с продолжающимся снижением курения их партнеров. Выживаемость в Западной Европе намного выше, и очевидно, что раннее выявление заболевания действительно позволяет проводить эффективную терапию. В обоих типах могут наблюдаться отдельные генетические изменения, поэтому молекулярное типирование может играть роль в выборе терапевтического агента.

Next, please

Gastric cancer was once also prevalent in Western Europe but since the advent of refrigeration and removal of the need for salting of foods for preservation, this has changed, as you can readily see here. Now it is the Far East and Central and Eastern European countries which bear by far the greatest burden. Overall, incidence, and more especially mortality, is decreasing. Age-dependence appears strong. However, a complication exists in that the two most common sites, the cardia and antrum, both give rise to adenocarcinomas, but with differences in aetiology. There may be considerable variation in relative abundance of tumours in the locations indicated above, as shown for parts of Iran at the bottom left.

Next, please

Atrophic gastritis is the most important risk factor for antral cancers, whereas obesity and the gastro-esophageal reflux disorder play the same role for neoplastic development in the cardia. Other factors are smoking, high salt diet and hypertension, with relevant primary prevention measures as indicated. Mortality outcomes are rarer in Western than in central Europe, and assessment of the ratio of mortality to incidence reveals Korea and Japan as two outliers. Their better performance could perhaps be due to the effective screening regimens in place in these two countries. Regarding future research, among the factors listed at the bottom right, the significance of diffuse and intestinal forms also deserves emphasis.

Next, please

With colorectal cancer, both very Eastern and very Western countries are affected. Across the world there appears to be a gradual increase in incidence. Mortality is slightly lower in Western and Northern Europe than elsewhere. While the vast majority of colorectal cancer are adenocarcinomas, the etiological factors vary from the ascending (proximal) to the descending (distal) colon and into the rectum. In many registries the number of lesions in the 10 cm of the rectum is almost the same as in the 100 cm of the colon itself. There may be a shift towards the colon and perhaps the proximal region with economic development - Japan data are interesting in this respect. The faeces as they enter the colon are liquid, under normal conditions water is reabsorbed along the length so that the physiological environment is very different. Is friction and abrasion a factor?

Следующий, пожалуйста

Рак желудка когда-то был также распространен в Западной Европе, но с появлением холодильников и устранением необходимости солить продукты для консервации ситуация изменилась, как вы можете легко увидеть здесь. Сейчас самое большое бремя приходится на Дальний Восток, а также на страны Центральной и Восточной Европы. В целом заболеваемость и особенно смертность снижаются. Возрастная зависимость оказывается сильной. Однако существует осложнение, заключающееся в том, что аденокарциномы возникают в двух наиболее частых локализациях, кардии и антральном отделе, но с различиями по этиологии. В указанных выше странах могут быть значительные различия в относительном количестве опухолей, как показано для регионов Ирана в левом нижнем углу.

Следующий, пожалуйста

Атрофический гастрит является наиболее важным фактором риска развития рака антрального отдела, тогда как ожирение и гастроэзофагеальный рефлюкс играют ту же роль в развитии новообразований в кардии. Другими факторами являются курение, диета с высоким содержанием соли и гипертония, при этом необходимо принять соответствующие меры первичной профилактики. Смертность в Западной Европе встречается реже, чем в Центральной Европе, а оценка соотношения смертности к заболеваемости показывает, что Корея и Япония являются двумя исключениями. Их лучшие результаты, возможно, могут быть связаны с эффективными режимами скрининга, действующими в этих двух странах. Что касается будущих исследований, то среди факторов, перечисленных справа внизу, заслуживает внимания также значение диффузной и кишечной форм.

Следующий, пожалуйста

Колоректальным раком страдают как очень восточные, так и очень западные страны. Во всем мире наблюдается постепенный рост заболеваемости. Смертность в Западной и Северной Европе немного ниже, чем где-либо еще. Хотя подавляющее большинство колоректального рака представляют собой аденокарциномы, этиологические факторы варьируются от восходящей (проксимальной) до нисходящей (дистальной) ободочной кишки и прямой кишки. По многочисленным данным количество поражений в 10 см прямой кишки почти такое же, как и в 100 см самой толстой кишки. Может произойти сдвиг в сторону толстой кишки и, возможно, ближайших органов по мере экономического развития – в этом отношении интересны данные по Японии. Кал при попадании в толстую кишку жидкий, в нормальных условиях вода реабсорбируется по всей длине, поэтому физиологическая среда сильно отличается. Является ли трение и истирание фактором?

Next please

Insulin dependence has been suggested from the link with obesity and the metabolic syndrome so that control may largely require more emphasis on lifestyle improvement. Age dependence is again strong, and a positive role for screening may be surmised from mortality/incidence ratios. Proof will hopefully be supplied by the planned comprehensive study of outcome factors.

We now have to move on to the one cancer where almost the whole world is trying to emulate the West - adenocarcinoma of the breast. Next please. Incidence rates are rising rapidly across most of the globe, although a plateau may have been reached at around 80-100 per 100,000 population in much of Europe. Whatever, we must plan for a greater burden in future, especially when the age distribution is taken into account. Is this a cohort phenomenon whereby the curves will shift to the right over time? There is certainly evidence that this is the case. Regarding histopathology, ductal greatly predominates over lobular but we have scant data and it may be that there are separate risk factors for the two sites explaining slightly higher lobular cancer rates in some registries.

Next slide

Overall it is the lifetime exposure to oestrogen and progesterone that is of overriding significance. We therefore need to take into account age at menarche and menopause. Level of hormone exposure depends on many factors and distinction must be made between pre-menopausal risk, where obesity may be protective because of its adverse influence on normal cycling and rise and fall of estrogen production, and the post-menopausal case where increase in fat stores is a major risk factor, through their production of hormones. The central importance of estrogen is also indicated by the protective effect ascribed to consumption of soy products - the active ingredients have very similar chemical formulae and structures to estrogen, with the capacity to bind to and block estrogen receptors. Hormone expression within tumours may also be relevant to outcome, with HER2 positive and triple negative lesions generally having a poor prognosis. Generally, relative mortality is lowest in the Western world, where screening programs are well established - the merits and demerits of clinical breast examination, ultrasound and mammography could take us a whole hour themselves. Suffice to say that any downstaging would have major benefit, given the very good survival with stage I and II lesions. Presumably variation in the stage of diagnosis can explain the superior or inferior percentage mortality in individual countries - whatever the case, more emphasis on generation of accurate staging data is warranted.

Следующий, пожалуйста

Было высказано предположение, что инсулиновая зависимость связана с ожирением и метаболическим синдромом, поэтому для борьбы с ней может потребоваться больший упор на улучшение образа жизни. Возрастная зависимость снова сильна, и о положительной роли скрининга можно судить по соотношению смертности/заболеваемости. Мы надеемся, что доказательством этого станет запланированное комплексное исследование факторов исхода.

Теперь нам предстоит перейти к одному раку, в отношении которого почти весь мир пытается подражать Западу – аденокарциноме молочной железы. Следующий, пожалуйста. Уровень заболеваемости быстро растет по всему земному шару, хотя в большей части Европы, возможно, был достигнут плато на уровне около 80-100 случаев на 100 000 населения. Как бы то ни было, мы должны планировать большее количество случаев в будущем, особенно если принять во внимание возрастное распределение. Является ли это когортным феноменом, при котором кривые со временем смещаются вправо? Конечно, есть доказательства того, что это так. Что касается гистопатологии, протоковый рак значительно преобладает над дольковым, но у нас мало данных, и возможно, существуют отдельные факторы риска для двух локализаций, объясняющие несколько более высокие показатели долькового рака в некоторых случаях.

Следующий слайд

В целом, первостепенное значение имеет пожизненное воздействие эстрогена и прогестерона. Поэтому нам необходимо учитывать возраст наступления менархе и менопаузы. Уровень воздействия гормонов зависит от многих факторов, и необходимо проводить различие между риском в пременопаузе, когда ожирение может быть защитным из-за его неблагоприятного влияния на нормальный цикл и повышение и снижение выработки эстрогена, и случаев в постменопаузе, когда увеличение количества жировой ткани значительно повышает риск образования рака из-за выработки гормонов. На центральное значение эстрогена также указывает защитный эффект, приписываемый потреблению соевых продуктов: активные ингредиенты имеют очень схожие с эстрогеном химические формулы и структуры, а также способны связываться и блокировать рецепторы эстрогена. Экспрессия гормонов в опухолях также может иметь отношение к исходу: HER2-положительные и тройно-отрицательные поражения обычно имеют плохой прогноз. Как правило, относительная смертность самая низкая в западном мире, где программы скрининга хорошо развиты - и хорошо его или плохо, клиническое обследование молочной железы, ультразвук и маммография сами по себе могут занять у нас целый час. Достаточно сказать, что обнаружение рака в более ранней стадии будет иметь большую пользу, учитывая очень хорошую выживаемость при поражениях стадий I и II. Предположительно, различия в стадиях диагностики могут объяснить более высокий или низкий процент смертности в отдельных странах - в любом случае, больший акцент на получении точных данных о стадии является оправданным.

Next slide please

Many years ago I came across a paper suggesting that early menarche not only causes increased period of estrogen exposure but also higher peaks. To my knowledge this remains open to confirmation but the looming obesity pandemic and associated reduction in the age at which females become sexually mature demands our attention. Removal of the gonadotropin-releasing hormone block is dependent to a great extent on body mass index. This small proposed research project is very ambitious but if the result were a better understanding of the myriad of interacting influences this might provide a stimulus to changes in environmental policy.

Next

We can also readily envisage studies concentrating attention on the costs of all intervention measures and their relative influence on outcome.

Next slide, please

The last of the big five sites, the cervix, provides a great deal of positive expectation regarding prospects for control. Incidence rates are steeply declining even in parts of the world without population-based screening in place. However there are still hotspots and Eastern and Central Europe still face a challenge. As with the breast, whether you will succumb to cervical cancer depends very much on where you live, with pronounced spread in mortality incidence ratios. Age at onset can be very young, with obvious implications for screening.

Next please

Persistent infection with a high-risk human papilloma virus type is the main driver of neoplasia in the cervix, so that there are high hopes for vaccination. Careful sexual behaviour might also be advisable. Smoking can depress the immune system and therefore interfere with natural clearance of infection. Therefore it is included as a risk factor. Since it appears that the squamo-columnar junction is the site of origin, the fact that this shifts during the lifespan is of importance regarding susceptibility. Screening with the Pap smear has long proved effective in Europe and now we also have visual inspection with acetic acid for countries where there is limited access to facilities. The recent shift to HPV testing, next slide please,

Следующий слайд, пожалуйста

Много лет назад я наткнулся на статью, в которой говорилось, что раннее менархе не только вызывает увеличение периода воздействия эстрогена, но и более высокие пики. Насколько мне известно, это все еще не подтверждено, но надвигающаяся пандемия ожирения и связанное с ней снижение возраста, в котором женщины становятся половозрелыми, требуют нашего внимания. Снятие блокады гонадотропин-рилизинг-гормона в значительной степени зависит от индекса массы тела. Этот небольшой предлагаемый исследовательский проект очень амбициозен, но если бы результатом стало лучшее понимание множества взаимодействующих влияний, это могло бы послужить стимулом для изменений в экологической политике.

Следующий

Мы также можем легко представить, что исследования сосредоточат внимание на стоимости всех мер вмешательства и их относительном влиянии на результат.

Следующий слайд, пожалуйста

Последний из «большой пятерки» — рак шейки матки — дает большие надежды на возможность контроля. Уровень заболеваемости резко снижается даже в тех частях мира, где отсутствует скрининг населения. Регионы высоким уровнем заболвания, и Восточная и Центральная Европа по-прежнему сталкиваются с проблемами. Как и в случае с раком груди, заболете ли вы раком шейки матки, во многом зависит от того, где вы живете, при этом коэффициенты смертности сильно разбросаны. Возраст начала заболвания может быть очень молодым, что имеет очевидные последствия для скрининга.

Следующий, пожалуйста

Стойкая инфекция вирусом папилломы человека высокого риска является основной причиной неоплазии шейки матки, поэтому на вакцинацию возлагаются большие надежды. Также может быть рекомендовано осторожное сексуальное поведение. Курение может угнетать иммунную систему и, следовательно, препятствовать естественному выведению инфекции. Поэтому оно включено в факторы риска. Поскольку оказывается, что местом возникновения является чешуйчато-столбчатый переход, тот факт, что он смещается в течение жизни, имеет важное значение для восприимчивости. Скрининг с помощью мазка Папаниколау уже давно доказал свою эффективность в Европе, и теперь у нас также есть визуальный осмотр с уксусной кислотой для стран, где доступ к учреждениям ограничен. Недавний переход к тестированию на ВПЧ, следующий слайд, пожалуйста.

gives rise to many questions as to which modality is to be chosen. Complete coverage of HPV vaccination will still leave all those females who have already experienced virus exposure to be screened. A double burden soto speak. Many questions remain to be answered, taking into account the age distribution of cancer cases.

Next slide, In terms of future research, there are many areas deserving our attention, including the influence of molecular changes on prognosis.

To round off this survey I just want to briefly touch upon other cancer types which are of interest because of unique geographical distributions or specific etiological factors. The next slide,

on the left, illustrates the geographical distribution of oral and pharyngeal cancers, basically South Asia, Papua New Guinea and surprisingly Australia. This is expalined however, by the fact that lip cancer is included in the oral category while actually constituting a form of skin cancer. Betel chewing continues as risky behaviour. Oeophageal cancer also exhibits a crescent of high incidence, from Iran, through central Asia and into China and Myanmar. For the squamous cell carcinoma which predominates in most Asian countries, links have been established with opium, grit in bread, water pollution and zinc deficiency. In the Western world the adenocarcinoma is more common, linked to obesity, esophageal reflux, and inflammation in Barrets oesophagus.

The liver, next slide, gives rise to hepatocellular carcinomas of hepatocyte origin and cholangiocellular carcinomas which develop from duct cells. Mongolia exhibits the highest incidence in the world for the former, due to HBV and HCV infection, while Thailand continues to endure a heavy burden of ductal cancers because of the presence of the Opisthorchis liver fluke. Alcoholic cirrhosis and steatohepatitis must also be mentioned, with interferon therapy to combat inflammation as one means to control. Korrea is unique in having a liver cancer screening program, but this is selective targeting only a high-risk group.

Поднимает множество вопросов относительно того, какую модальность выбрать. При полном охвате вакцинацией против ВПЧ по-прежнему будут проходить скрининг все те женщины, которые уже подверглись воздействию вируса. Двойное бремя, так сказать. Принимая во внимание возрастное распределение случаев рака, еще предстоит ответить на многие вопросы.

Следующий слайд. С точки зрения будущих исследований, есть много областей, заслуживающих нашего внимания, включая влияние молекулярных изменений на прогноз.

Чтобы завершить этот обзор, я просто хочу кратко коснуться других типов рака, которые представляют интерес из-за уникального географического распространения или конкретных этиологических факторов. Следующий слайд,

слева показано географическое распространение рака полости рта и рака гортани, в основном в Южной Азии, Папуа-Новой Гвинее и, что удивительно, в Австралии. Однако это объясняется тем фактом, что рак губы включен в категорию рака полости рта, хотя на самом деле представляет собой форму рака кожи. Жевание бетеля по-прежнему остается рискованным поведением. Рак пищевода также демонстрирует рост заболеваемости от Ирана через Центральную Азию до Китая и Мьянмы. Установлена связь плоскоклеточного рака, преобладающего в большинстве азиатских стран, с опиумом, песком в хлебе, загрязнением воды и дефицитом цинка. В западном мире аденокарцинома встречается чаще и связана с ожирением, пищеводным рефлюксом и воспалением пищевода Барретта.

Печень (следующий слайд) дает начало гепатоцеллюлярной карциноме гепатоцитарного происхождения и холангиоцеллюлярной карциноме, развивающейся из клеток протоков. Монголия демонстрирует самый высокий уровень заболеваемости в мире для первого из-за инфекции HBV и HCV, в то время как Таиланд продолжает нести тяжелое бремя протокового рака из-за присутствия печеночного сосальщика Opisthorchis. Следует также упомянуть алкогольный цирроз печени и стеатогепатит, а одним из средств борьбы с ними является терапия интерфероном для борьбы с воспалением. Корея уникальна тем, что имеет программу скрининга рака печени, но она избирательно ориентирована только на группу высокого риска.

The last of our examples, the prostate, demonstrates a marked bias towards Western Europe, and also North America where the black population is at highest risk. Basically prostate cancer is on the increase and a perusal of Hawaiian data for Chinese, Koreans, Japanese and Philippines would suggest that there is no Asian protective genetic factor. Obesity has an influence but this may be age dependent. As in the breast cancer case, soy is protective, in line with the roles ascribed to testosterone and related male hormones. While screening with prostate specific antigen or other related parameter like free PSA is being conducted in some countries, like Australia for example driven by public demand, the general consensus is that a population-based program is not advisable in the majority of situations since it is notoriously difficult to separate kittens from tigers when a prostatic lesion is discovered.

You will note that I have omitted a Primary and Secondary Prevention figure here - I have made attempts to generate a convincing example but must admit to failure in the face of intricacies of hormone-environment interaction. I leave it to some of the more intrepid of yourself for future supply.

The final slide of this session - everyone breathes a sigh of relief! I offer this scheme for your criticism and comment. The big five deserve our particular attention because their distribution is far wider than for the last three examples that I have covered. I hope that they may be the focus of a multi-institutional research project, adopting cross-sectional, case control and clinical nested case-control approaches to elucidation of means to reduction of the NCD burden. Thank you.

Последний из наших примеров, простата, демонстрирует заметный уклон в сторону Западной Европы, а также Северной Америки, где чернокожее население подвергается наибольшему риску. По сути, рак простаты растет, и изучение данных Гавайских островов по китайцам, корейцам, японцам и Филиппинам позволяет предположить, что азиатского защитного генетического фактора не существует. Ожирение имеет влияние, но это может зависеть от возраста. Как и в случае с раком молочной железы, соя оказывает защитное действие, что соответствует роли, приписываемой тестостерону и связанным с ним мужским гормонам. Хотя скрининг по специфическому антигену простаты или другим связанным параметрам, таким как свободный ПСА, проводится в некоторых странах, например, в Австралии, по требованию общественности, общее мнение заключается в том, что программа, ориентированная на население, не рекомендуется в большинстве ситуаций, поскольку она Как известно, трудно отличить котят от тигров при обнаружении поражения простаты.

Вы заметите, что я опустил здесь данные о первичной и вторичной профилактике - я пытался привести убедительный пример, но должен признать, что потерпел неудачу перед лицом тонкостей взаимодействия гормонов и окружающей среды. Я оставляю это на рассмотрение самых бесстрашных из вас на будущее.

Последний слайд этого занятия – все вздыхают с облегчением! Предлагаю эту схему для вашей критики и комментариев. «Большая пятерка» заслуживает нашего особого внимания, поскольку их распределение гораздо шире, чем в трех последних примерах, которые я рассмотрел. Я надеюсь, что они могут оказаться в центре внимания межинституционального исследовательского проекта, в котором будут использованы перекрестные подходы, исследования типа «случай-контроль» и «клинические вложенные исследования случай-контроль» для выяснения способов сокращения бремени НИЗ. Спасибо.