



# A daganatok patológiája (1)

A daganatok epidemiológiája

A daganatok etiológiája

A daganatok fogalma

A daganatok elnevezése (Nomenklatúra, Nevezéktan)

A daganatképződés mechanizmusa

**Prof. Dr. SCHAFF ZSUZSA**

**Semmelweis Egyetem**

**II. Patológiai Intézete**

**Budapest**

**2013. október**

# „CANCER”



# A karcinogenezis multifaktoriális és többlépcsős (multistep) folyamat



# Epidemiológia

- **Incidencia** (az új esetek száma)
- **Mortalitás** (a halálesetek száma),
  - **Mortalitási ráta**: halálesetek 100,000 egyénre számolva
- **Prevalencia** (a betegséggel élők száma)
  
- **Jelentős**
  - **Sex** (nők: emlő, tüdő, colorectais, uterus, ovarium; férfiak: tüdő, colorectalis, prostata, pancreas)
  - **Kor** (gyermekkori tu: Wilms tu, retinoblastoma, lymphoma/leukemia, neuroblastoma. Stb)
  - **Geográfia/környezeti tényezők** (UV, diéta, dohányzás, alkohol, moszkítók, aflatoxin etc)

# A daganatok előfordulása világszerte



Új daganatos megbetegedés 2002: 11 millió  
Daganatban elhaltak száma 2002: 7 millió

Ferlay J et al. Lyon, France: IARC Press; 2004.

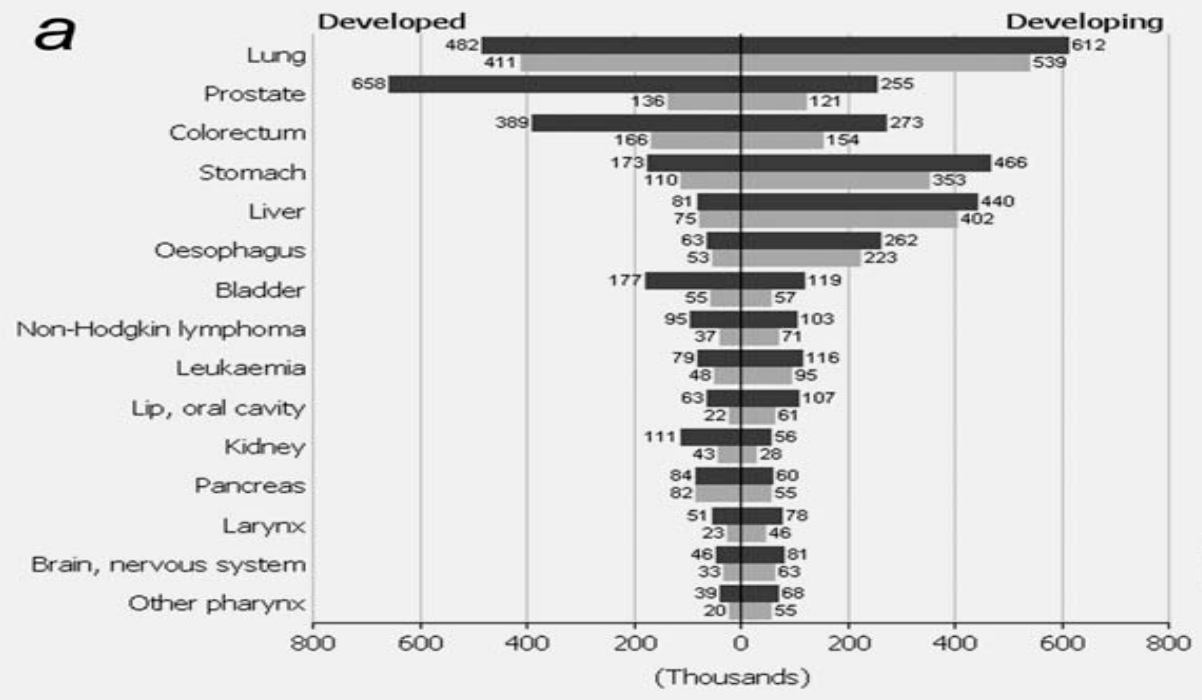
GLOBOCAN 2008 (IARC 2010)



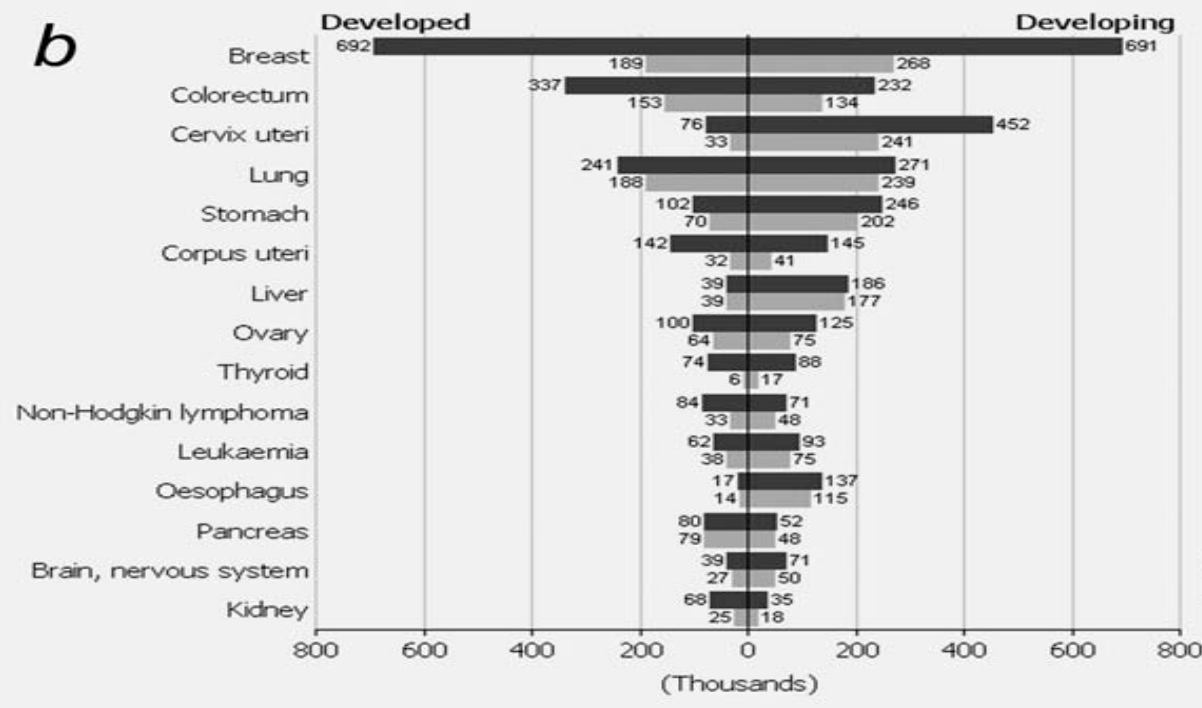
# Cancer epidemiology worldwide (2002)

- **Incidence:** 11 million new cases
- **Mortality:** 7 million death (12%) (total death: 56 million)
- **Prevalence:** 25 million alive diagnosed with cancer
- **Notes:**
  - China has 20% of the world's total of new cancer cases (2,2 million)
  - Lung cancer is the most common cancer (12,4%)
  - Breast cancer is the most frequent cancer of women (23%), the most prevalent cancer
  - Mortality: lung (1,18 million), stomach (700 thousand), liver (600 thousand)
  - Cancers associated with viral etiology: appr.15%

Cancer *incidence* (black) and *mortality* (gray) in 2008



**Males**



**Females**

Ferlay et al.  
IJC 2010

# Hazai rákhalálozás (KSH, 2005)\*

## • Férfi

- Tüdő (5336)
- Colorectalis (2462)
- Ajak/száj (1298)
- Proszтата (1077)
- Gyomor (984)
- Nyirok/vérk (838)
- Hasnyálmirigy (808)
- Húgyhólyag (559)
- Nyelőcső (495)
- Máj (527)

## • Nő

- Tüdő (2235)
- Colorectalis (2095)
- Emlő (2085)
- Nyirok/vérk (857)
- Hasnyálmirigy (803)
- Gyomor (738)
- Petefészek (612)
- Epehólyag (467)
- Méhnyak (416)
- Méhtest (375)



## Európai halálzási adatok; *hazai sorrendiség 25 ország között\**

### • Férfi      Sorrend

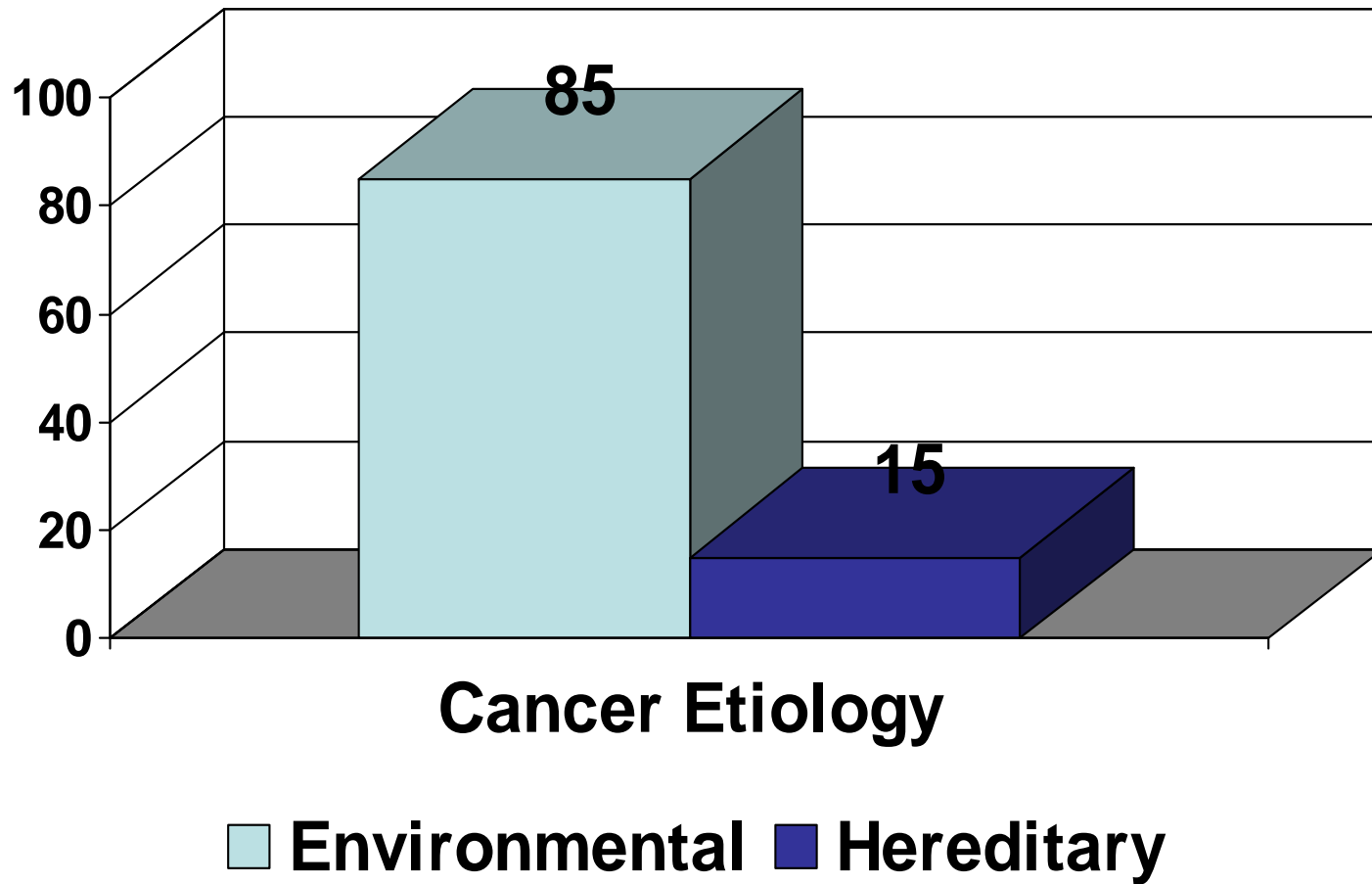
- **Összes**      **1.**
- Ajak/száj      1.
- Nyelőcső      1.
- Gyomor      1.
- Bélrendszer    3.
- Hasnyálmirigy 1.
- Gége      1.
- Tüdő      1.
- Proszтата      10.
- Here      2.

### • Nők      Sorrend

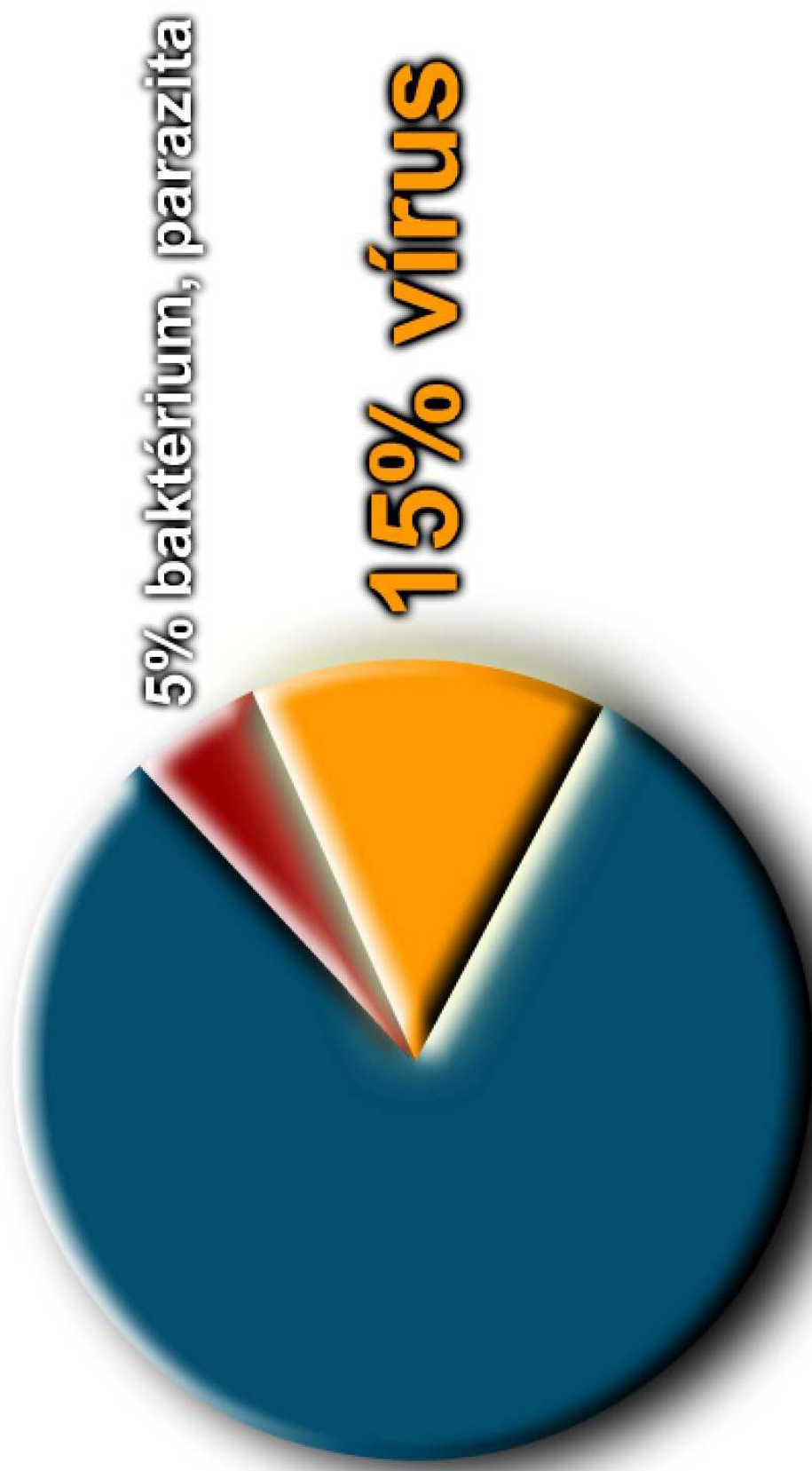
- **Összes**      **2.**
- Ajak/száj      1.
- Nyelőcső      6.
- Gyomor      6.
- Bélrendszer    1.
- Hasnyálmirigy 6.
- Gége      1.
- Tüdő      2.
- Emlő      6.
- Méh(teljes)    7.

\*Kásler M., Ottó Sz. Magyar Onkol. 2008.52:21-33

# Környezeti és hereditér faktorok



# A daganatok kóroka



# A daganatok okai: szerzett vagy öröklött génhibák(1)

- **Szerzett génhibák**
  - (1) **Fizikai** ok: ionizáló, UV sugárzás, azbeszt, mechanikus
  - (2) **Kémiai** ok (kémiai karcinogének):
    - **formái:** komplett és inkomplett (iniciátor, promoter: exogén és endogén)
    - **hatásai:** *direkt* DNS károsítók (alkilálás, addukt képződés), *indirekt* hatásúak (a szervezetben keletkező metabolit hatásos)
    - **Példák:** policiklusos CH, azofestékek, nitrózaminok, aflatoxinB, egyes hormonok, gyógyszerek, stb
    - Dohányzás, táplálkozás, „lélegzés”

# Környezeti karcinogének

- Három fő típus
  - Fizikai
  - Kémiai
  - Biológiai

# Kémiai karcinogének

- Történeti háttér
  - Foglalkozási betegségek (borékrák-kéményseprők, kátrány-bőrrák)
- Általános hatás:
  - mutagenitás, addukt képzés
  - (makromolekulák iránt nagy aktivitás. Addukt: mm-hoz kovalensen kötődni képes hidro- v.lipofil molekula)
- Formái:
  - Direkt („komplett”)
  - Indirekt hatásúak (metabolizmus révén aktíválódnak- „iniciátorok – promoterek”)



## Direkt hatású („komplett”) karcinogének

- Egyes citosztatikumok
- Mustárnitrogén
- Nitrosomethylurea
- Benzil klorid
- Egyes fémek stb

# Indirekt ható karcinogének

- **Policiklikus aromás szénhidrogének (PAH)**
  - (kátrányból) benzpirén, metilkolantrén, dibenzantracén (korom, grill, füstölés, cigaretta, kipuffogó gázok stb, CC.:bőr, lágyrész, tüdő, emlő stb), vinilklorid (máj)
- **Egyes táplálkozási/étkezési toxinok** (Aflatoxin B1, hidrazinok, csersav, alkohol stb )
- **Aromás aminok és azofestékek** (májban metabolizálódnak) (CC. Hólygrák stb) , „vajsárga” (margarin, vaj)
- **Nitrózaminok** (GI traktus, vesetu, - konzervatívok)
- **Fémek** (Ni: orr, tüdő, Pb:több, Cd:prostata, Co, Be:tüdő stb)

# Fizikai karcinogének

- Ultraibolya sugárzás
- Ionizáló sugárzás (X-rays)
- Azbeszt

# Malignus Mesothelioma

- Azbeszt expozícióval kapcsolatos
- Főleg a pleura és peritoneum tumora
- Ritka az átlag populációban
- Hosszú latencia periódus (  $\geq 20$  years)
- „Teendő”

# „Állati” (kísérletes) daganatok



daganat



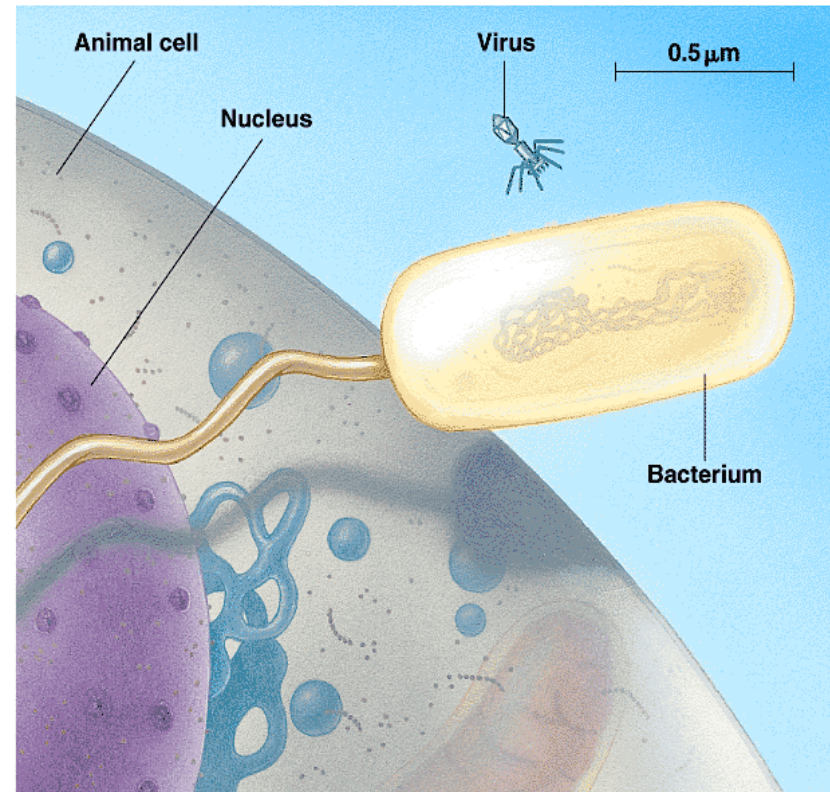
## A daganatok okai: szerzett vagy öröklött génhibák(2)

- **Biológiai okok:**
  - *Kísérletes daganatkeltés vírusokkal*
    - **RNS vírusok:** oncorna (oncogen RNS vírusok)
      - Csirke/szárnyas leukaemia/lymphoma
      - Szárnyas sarcoma
      - Egér/rágcsáló leukaemia/lymphoma/sarcoma
      - Bittner féle „tejagens”
      - Reverz transzkriptáz (RT)
      - v-onc, c-onc
      - Akutan, krónikusan transzformáló vírusok
    - **DNS vírusok**
      - Papilloma vírusok (őz, nyúl stb)
      - Polyoma, adenovírusok
      - WHV, (hepadna)



# Biological agents

Bacteria  
(*Helicobacter pylori*)  
Parazytes  
(Schistosomiasis)  
Viruses



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

# Helicobacter Pylori

- 1983. Campylobacter pylori
- Gram neg rods
- urease production- diagnostic testing!
- Associated with
  - chr. gastritis,
  - peptic ulcer disease,
  - **gastric carcinoma,**
  - gastric MALT lymphoma
- **Antibiotic therapy** and proton pump inhibitors

# Human Oncogenic Viruses (DNA and RNA)

- **Hepatitis B virus** (HBV, DNA)
  - HCC
- **Hepatitis C virus** (HCV, RNA)
  - HCC
- **Human papillomaviruses** (HPV, DNA)
  - cervical, anogenital, head and neck cc, papillomas, condylomas
- **Herpes viruses** (DNA)
  - Epstein-Barr Virus (EBV) – Burkitt lymphoma
  - Human herpesvirus 8 (HHV8) – Kaposi sarcoma
- **Retroviruses** - HTLV-I - Human T cell leukaemia
- **HIV** (indirect?) – NHL, HL, KS

# HBV 400 millió





# A májrák (hepatocellularis carcinoma)

**A HCC az összes rák 4 %-a**

**A májrák incidenciája világszerte növekszik (5-6. hely):**

**Férfi: 5., nő: 7.hely**

**A májrák mortalitásban a 3. helyen áll**

**A cirrhotikus betegek mortalitásának egyik fő oka**

HCV-Cirrhosis: HCC évi 7%-ban

HCV-cirrhosis: 15 év alatt HCC 90%

HCC 30-40 év alatt

GLOBOCAN 2008 (IARC 2010)

Nordenstedt et al. Dig.Liver Dis 2010 42S:S206-214

Cancer Res UK News and Res web site, Cancer Stats

<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats>

# A májrák (hepatocellularis carcinoma)



GLOBOCAN 2008 (IARC 2010)

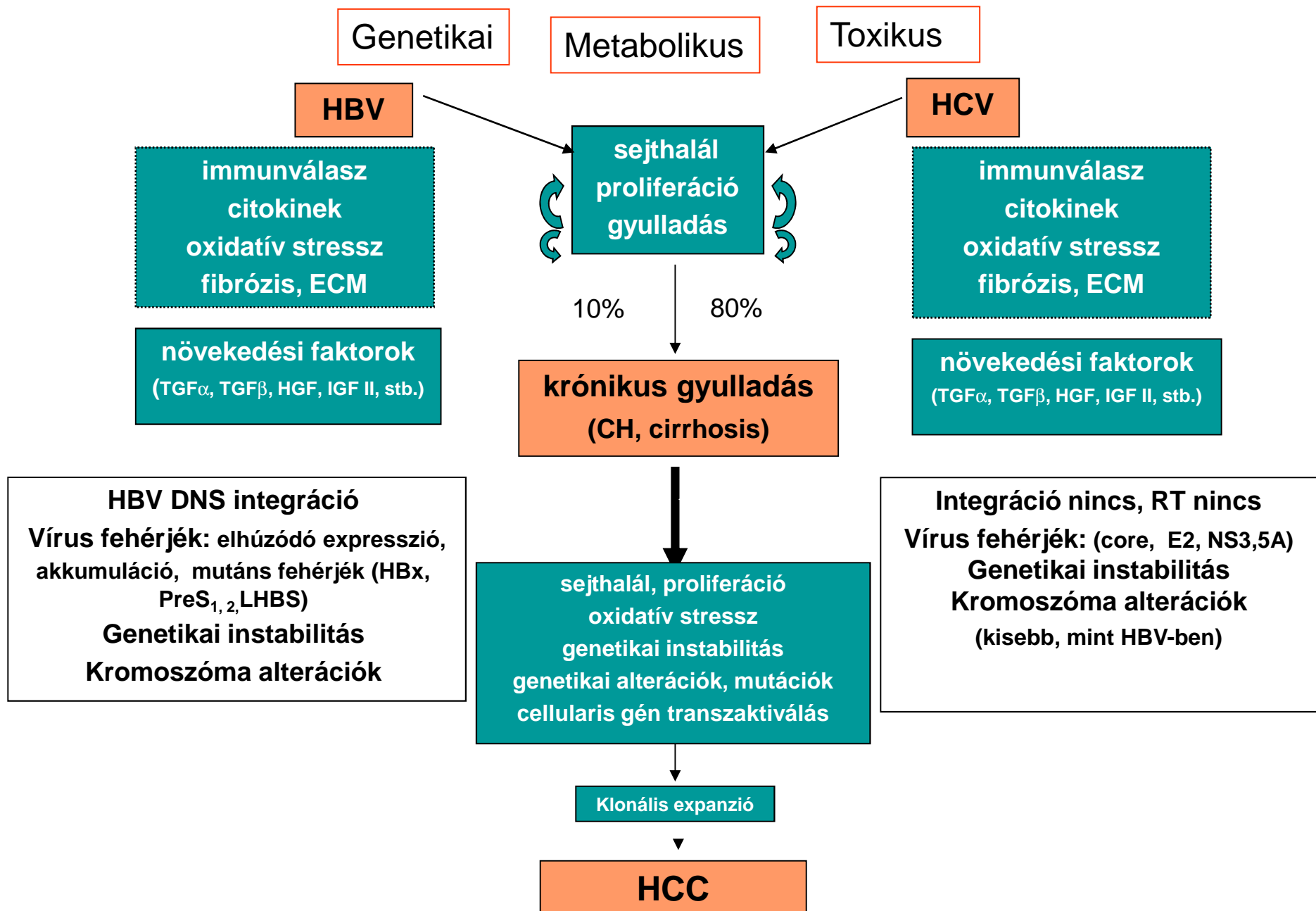
Nordenstedt et al. Dig.Liver Dis 2010 42S:S206-214

Cancer Res UK News and Res web site, Cancer Stats

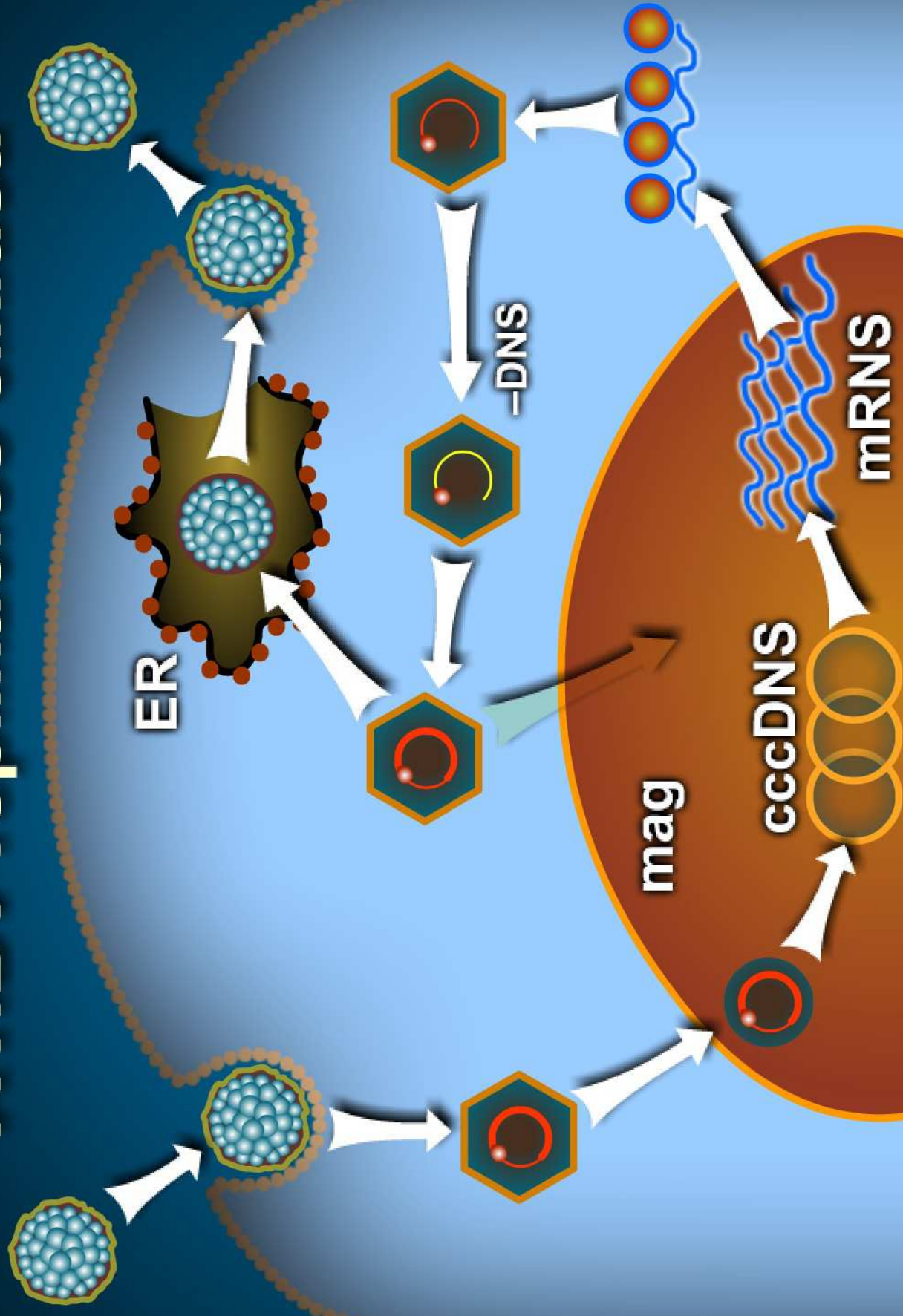
<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats>



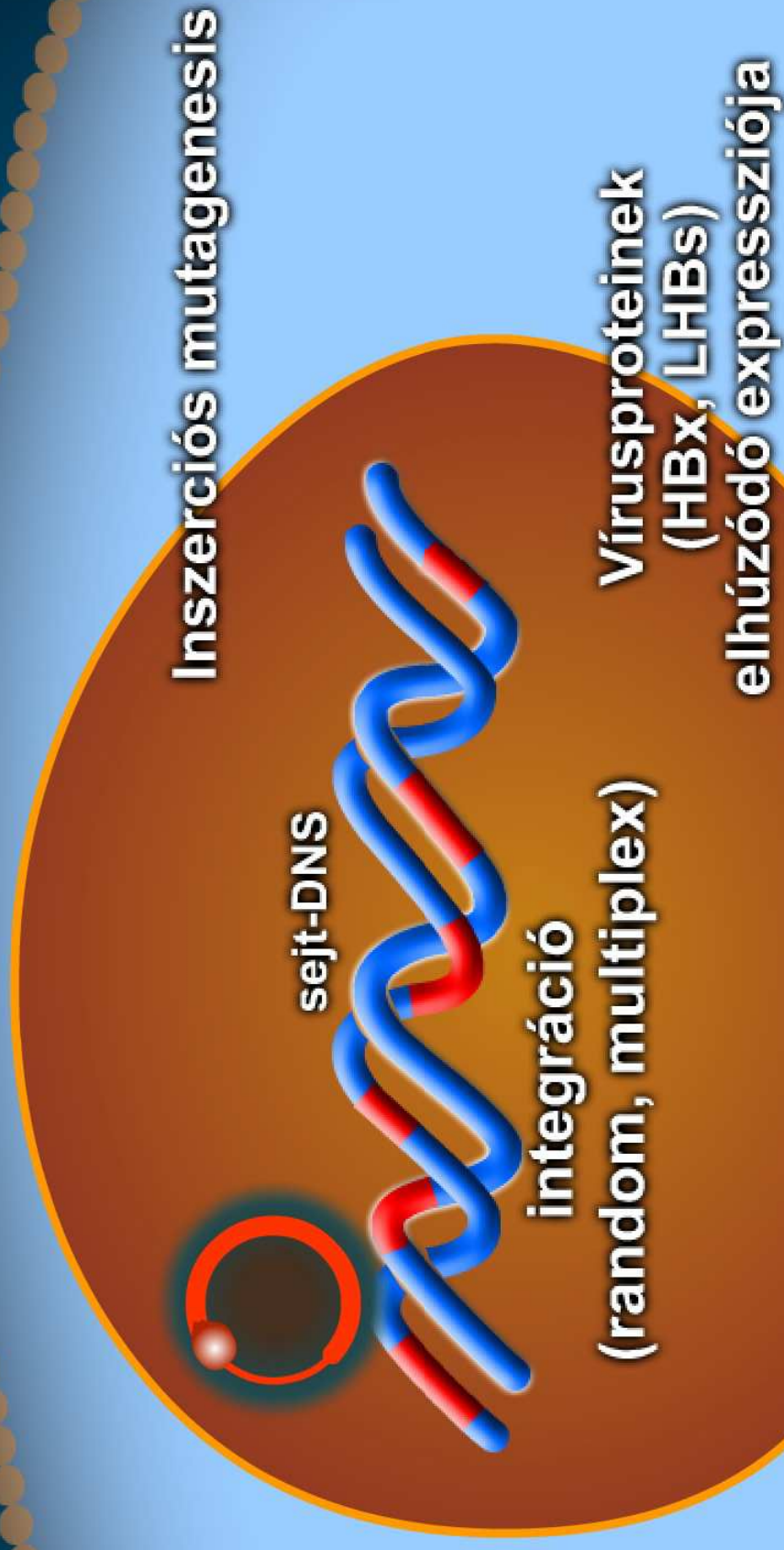
# A humán HCC pathomechanizmusa



# A HBV replikációs ciklusa

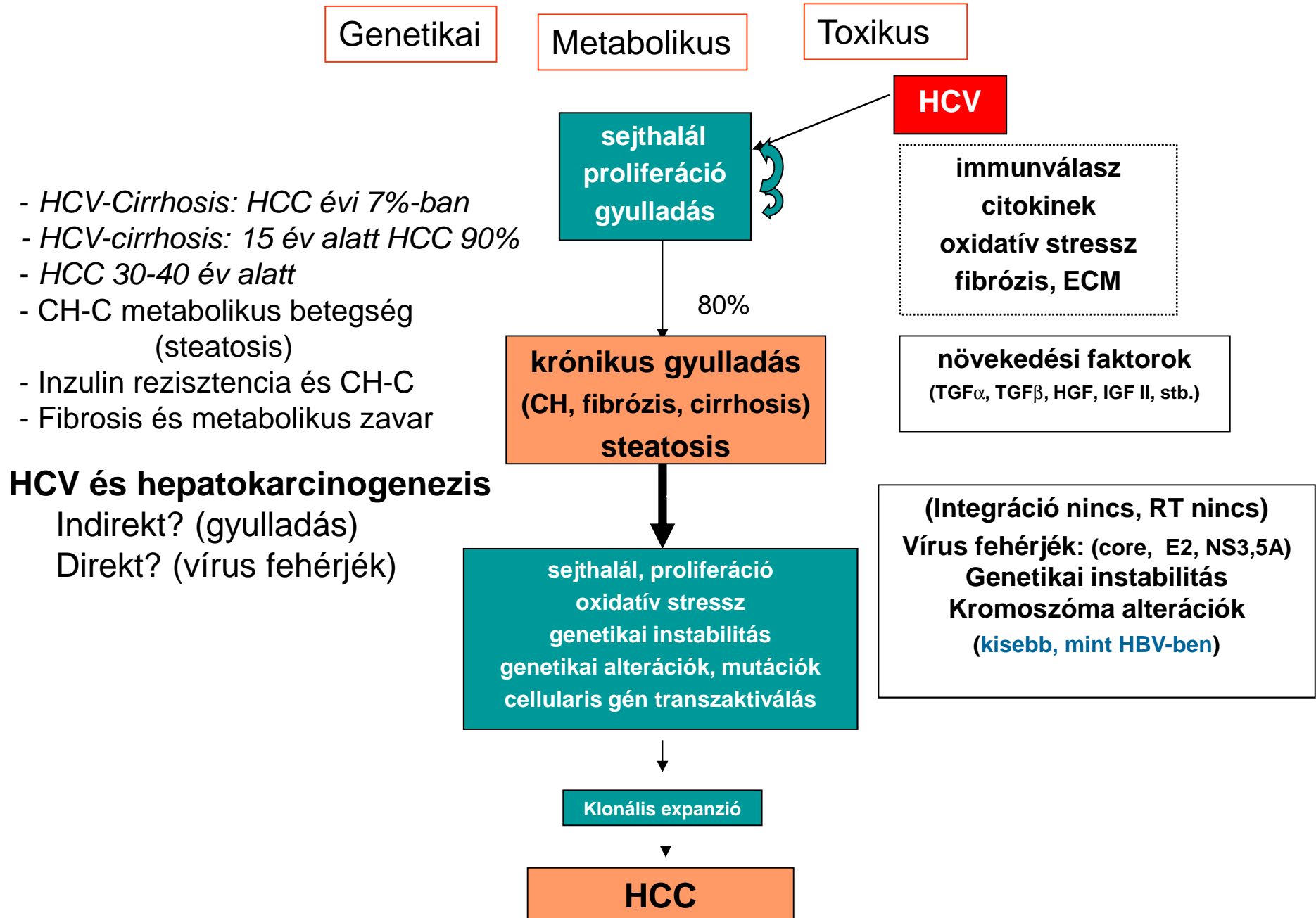


# A HBV replikációs ciklusa



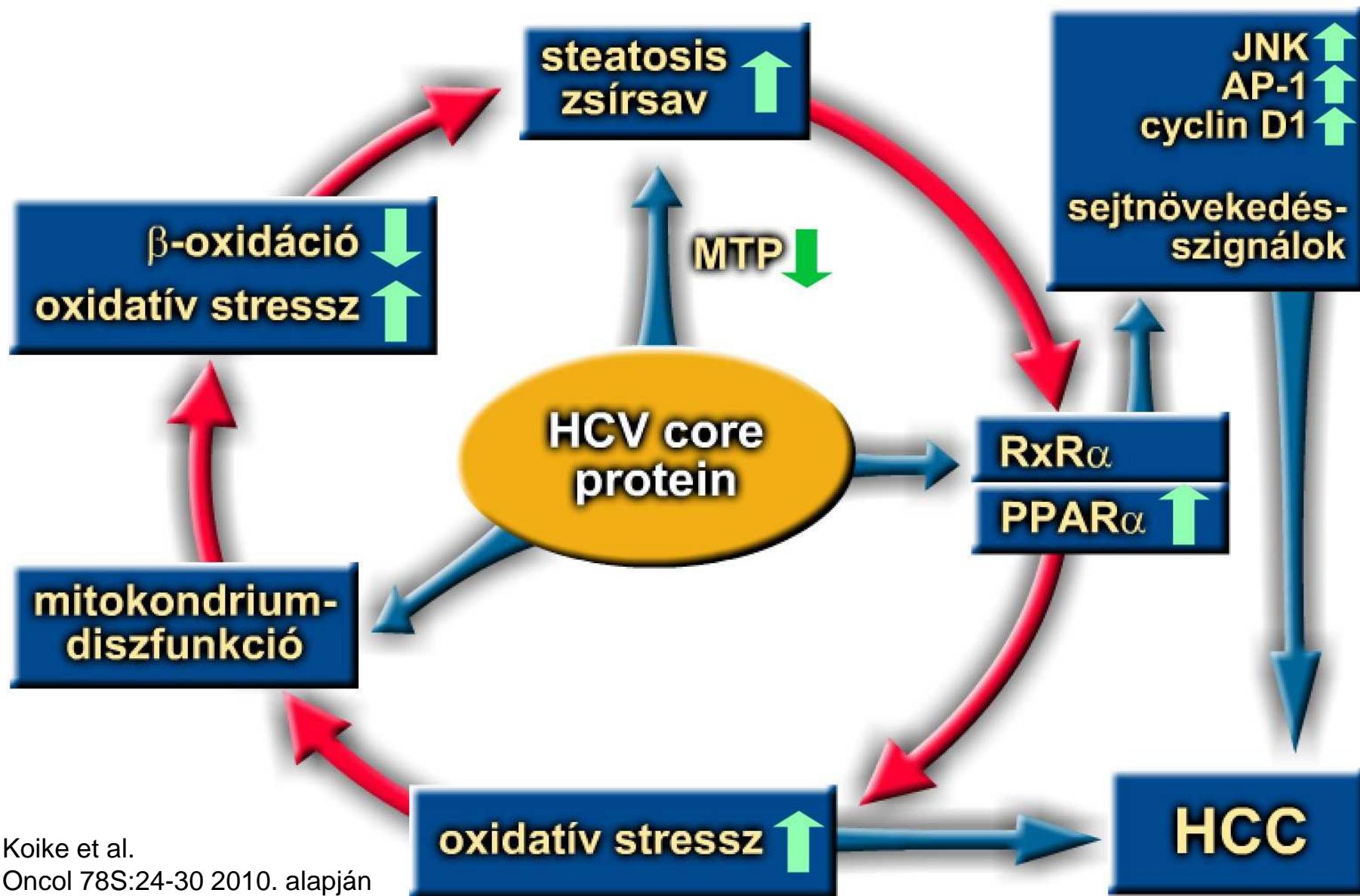
Vírusgén-perzisztálás

# A vírus - indukált humán HCC pathomechanizmusa



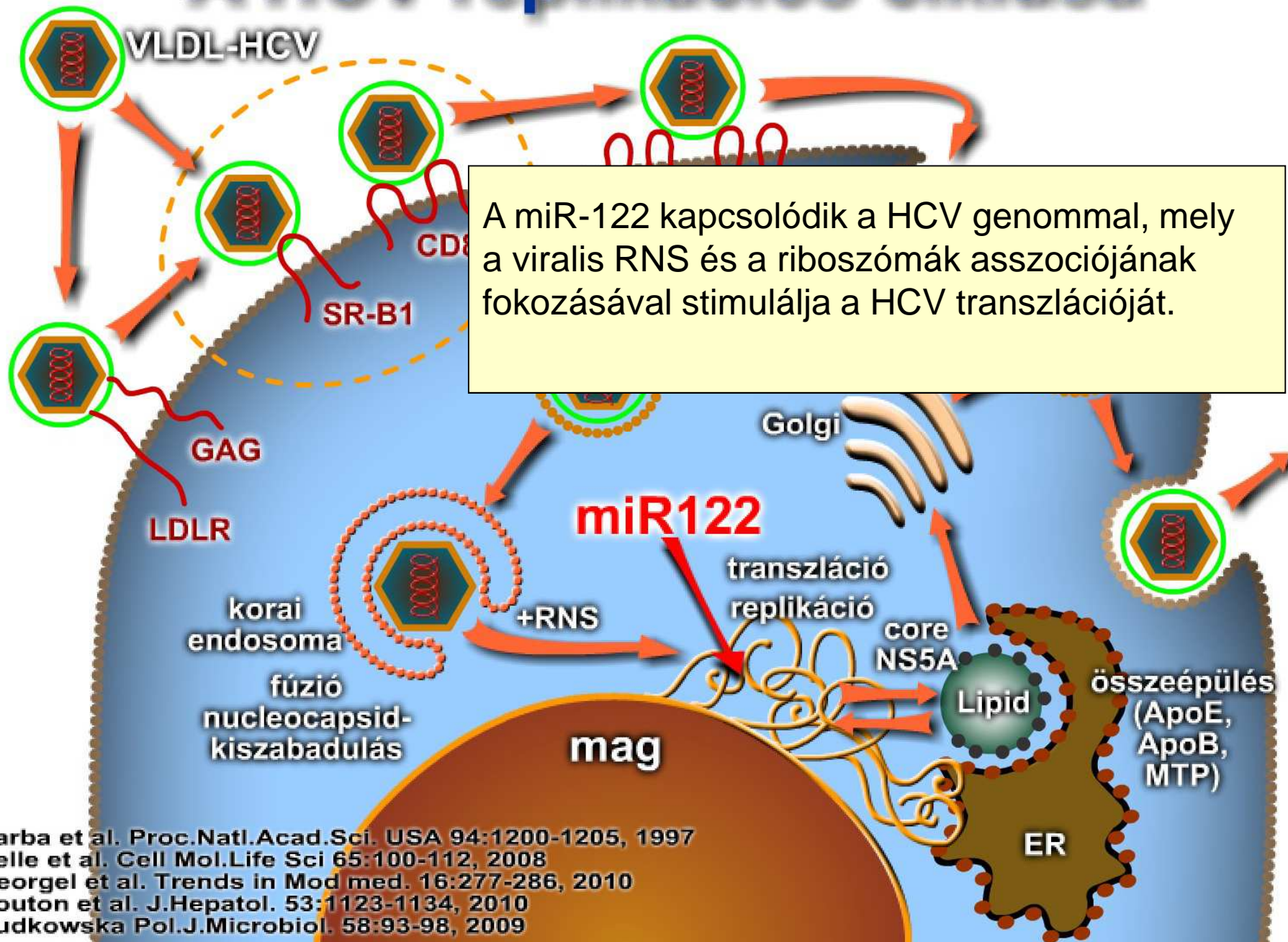


# A zsírsav-spirál



Koike et al.  
Oncol 78S:24-30 2010. alapján

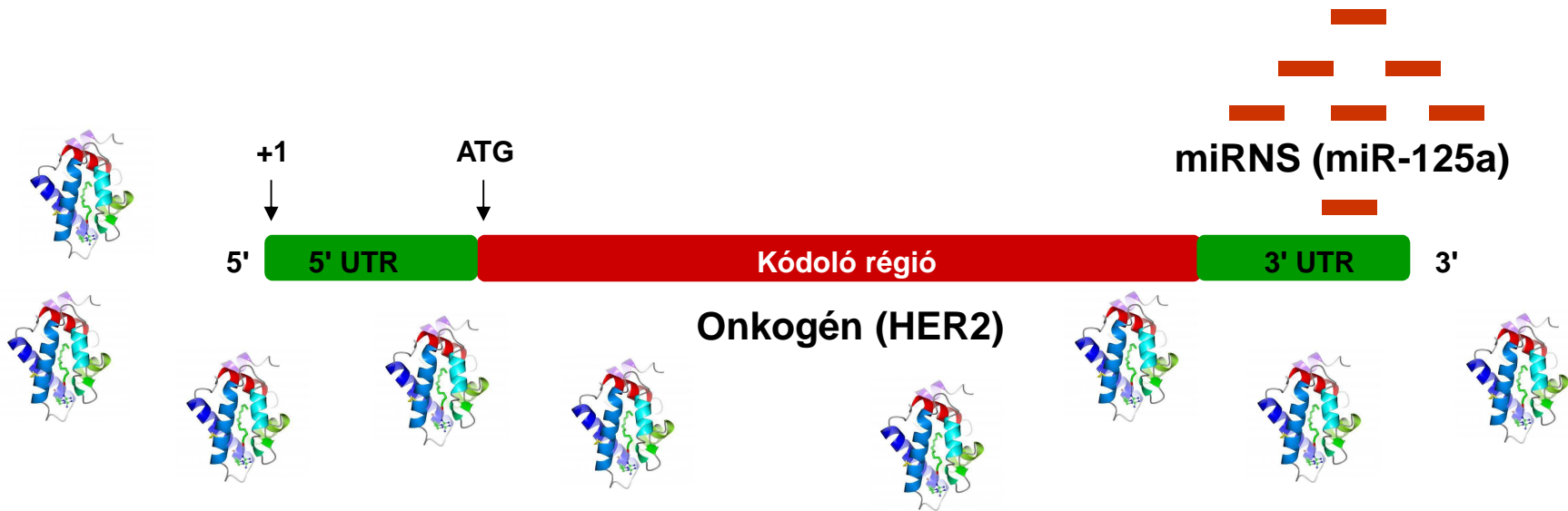
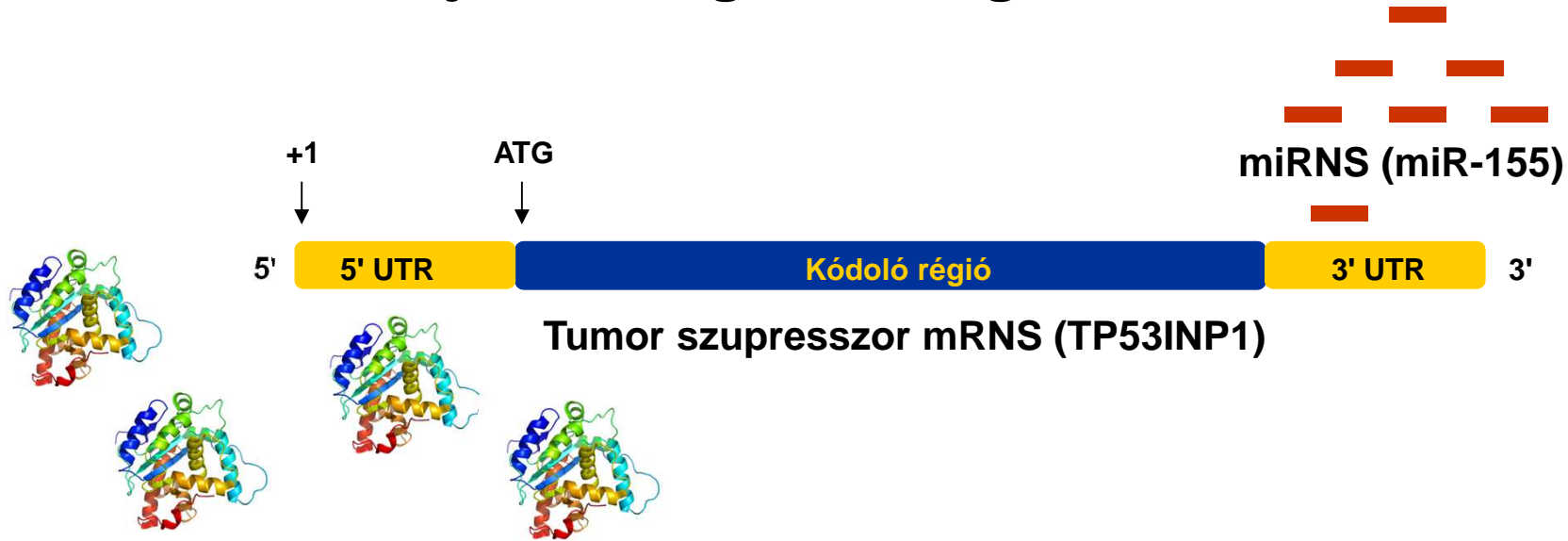
# A HCV replikációs ciklusa



Barba et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 94:1200-1205, 1997  
Helle et al. Cell Mol.Life Sci 65:100-112, 2008  
Georgel et al. Trends in Mod med. 16:277-286, 2010  
Routon et al. J.Hepatol. 53:1123-1134, 2010  
Budkowska Pol.J.Microbiol. 58:93-98, 2009



# A mikroRNS expresszió megváltozásának jelentősége tumorigenezisben



# A microRNS-k jelentősége a daganatokban

- A miR-k kis endogén nem-kódoló RNS-k, melyek a gén expressziót a poszt-transzkripció szinten regulálják, kb 1000 ismert
- A miR-k az emberi szövetekben is expresszálódnak, egy részük szövet specifikusan
- **Szerepük a tumorokban:**
  - Iniciáció, progresszió, dereguláció
  - Onkogénként vagy TSG-ként hathatnak
  - **A miR mintázat tükrözheti a fejlődési sort, a daganat szöveti eredetét, a daganat szubtypusát és a klinikai kimenetelt**

# Virális karcinogenezis

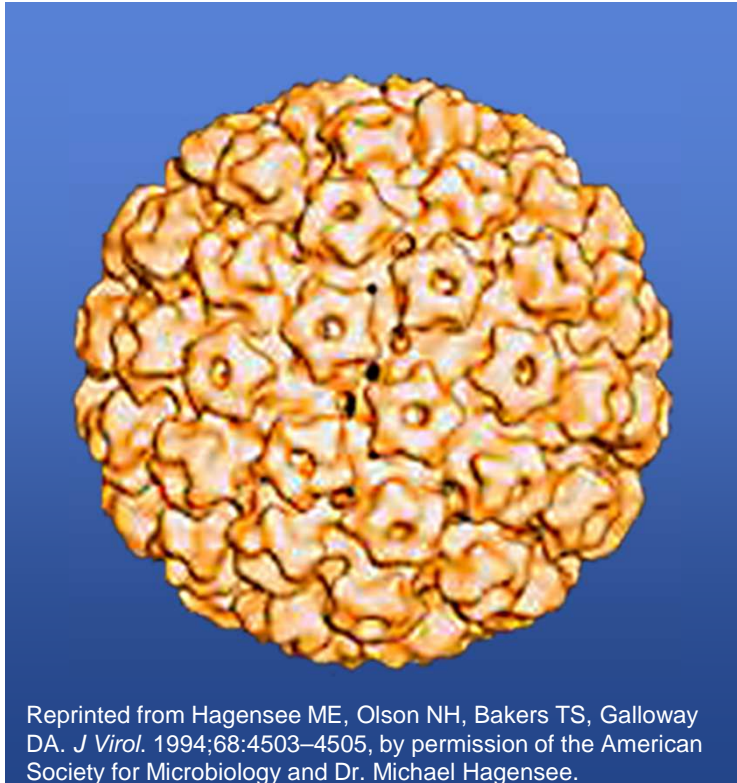
- A vírusok daganatot okozhatnak emberben és állatban egyaránt
- A vírusok nem komplett karcinogének, *kofaktorok* szükségesek
- A vírus fertőzés sokkal gyakoribb, mint a daganat kialakulás
- Hosszú a latencia a vírus fertőzés és a daganat kialakulása/megjelenése között
- Az emberi rákok kb.15%-a virális eredetű

# Human papilloma virus (HPV)

- 100 feletti ismert altípus
- Kis DNS vírus kis cirkuláris kettős szálú genommal
- Az altípusok eltérnek:
  - alacsony,
  - mérsékelt,
  - magas kockázatúak (a méhnyakrák szempontjából)

# Human Papilloma Vírus (HPV)

Kettős szálú, burok nélküli  
DNS vírus<sup>1</sup>



- >100 típust identifikáltak
- ~30–40 anogenitalis<sup>2,3</sup>
  - ~15–20 onkogén
    - HPV 16 és HPV 18 , mely a méhnyakrákok többségének kialakulásáért felelős világszerte
  - Nem onkogén típusok
    - HPV 6 és 11 a leggyakrabban asszociált a külső anogenitális szemölcsökkel

1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229.  
2. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:930–934. 3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer.* 2004;111:278–285.  
Reprinted from *J Virol.* 1994;68:4503–4505 with permission from the American Society for Microbiology Journals Department.

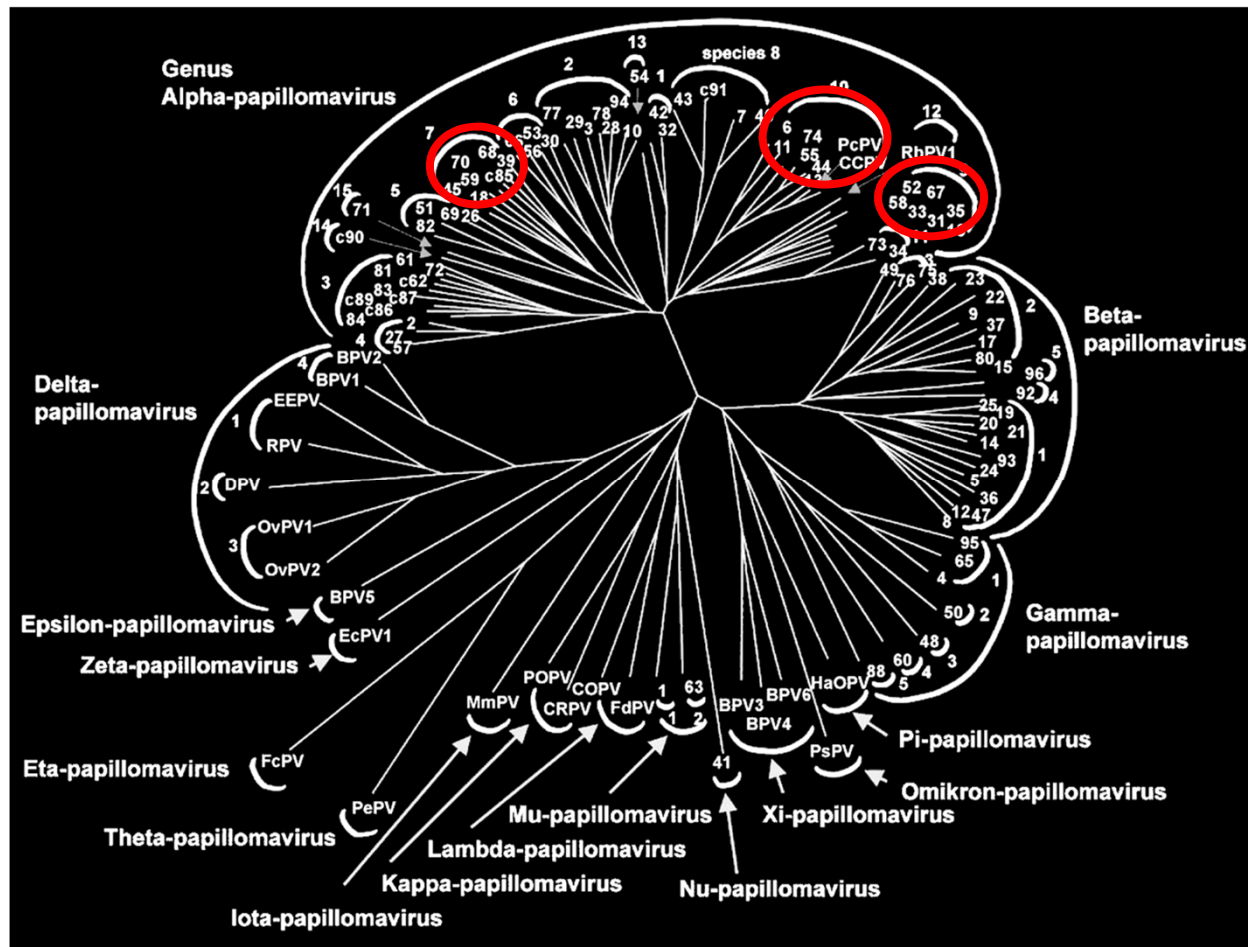
# Family Papillomaviridae – Genus Papillomavirus<sup>1</sup>

**Human papillomavirus (HPV) types within a species are related:**

Alpha 7 Species: HPV 18, 39, 45, 59, 68, 70, c85

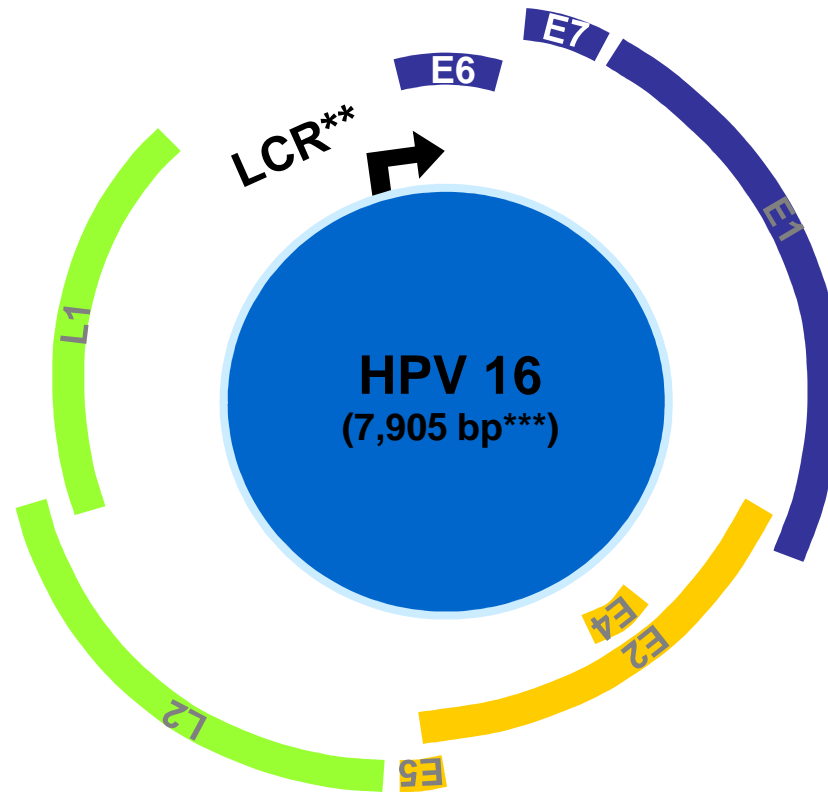
Alpha 9 Species: HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67

Alpha 10 Species: HPV 6, 11, 13, 44, 55, 74, PcPV, CCPV



HPV types are organized into genera and species on the basis of homology in the sequence of the L1 (major capsid protein) gene.

# Papilloma vírus genome szerkezete<sup>\*,1</sup>



\*Bars represent open reading frames.

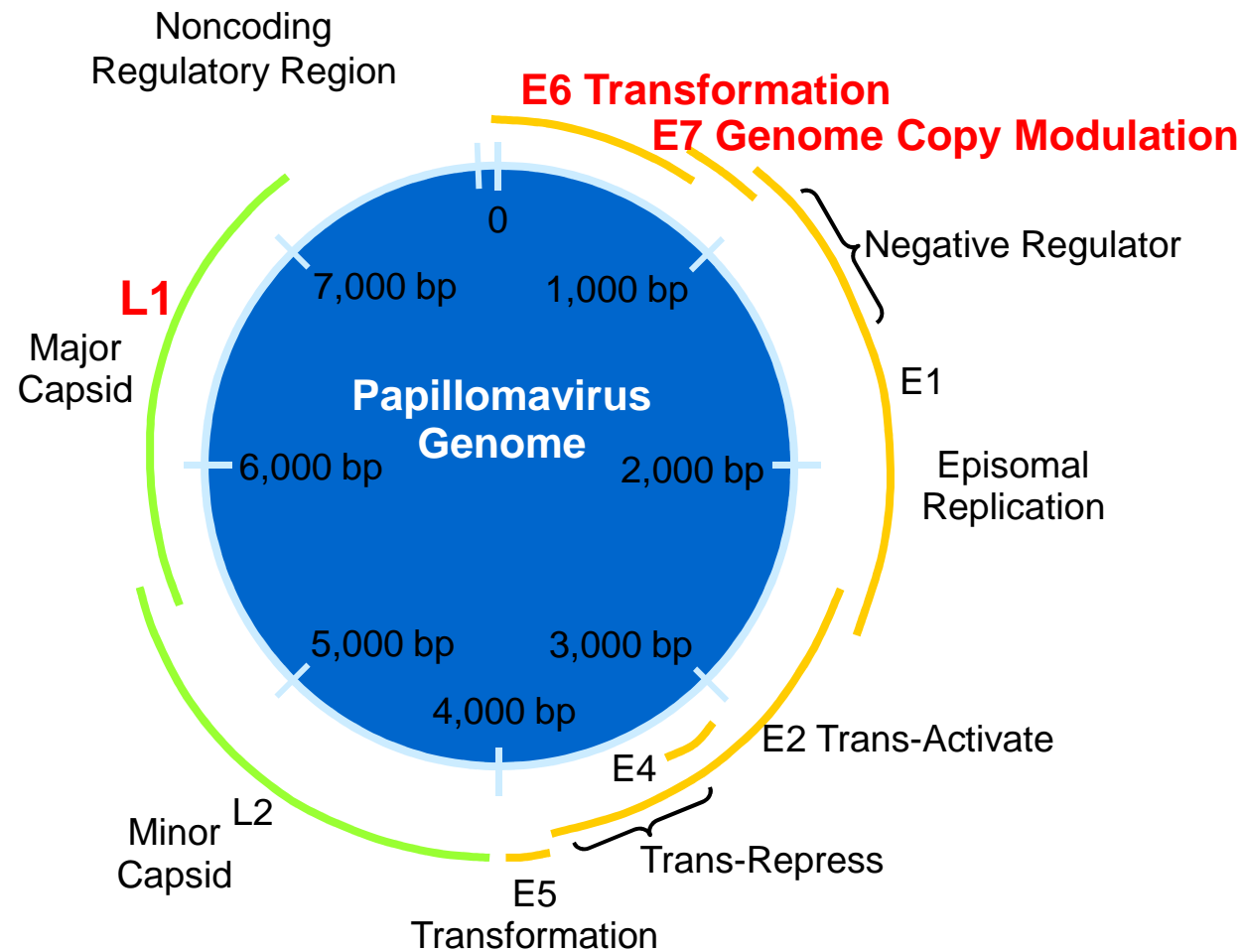
\*\*LCR = long control region

\*\*\*bp = base pair

1. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. *J Virol.* 2004;78:11451–11460. Adapted with permission from the American Society for Microbiology Journals Department.



# Papilloma vírus genome szerkezete<sup>\*,1</sup>

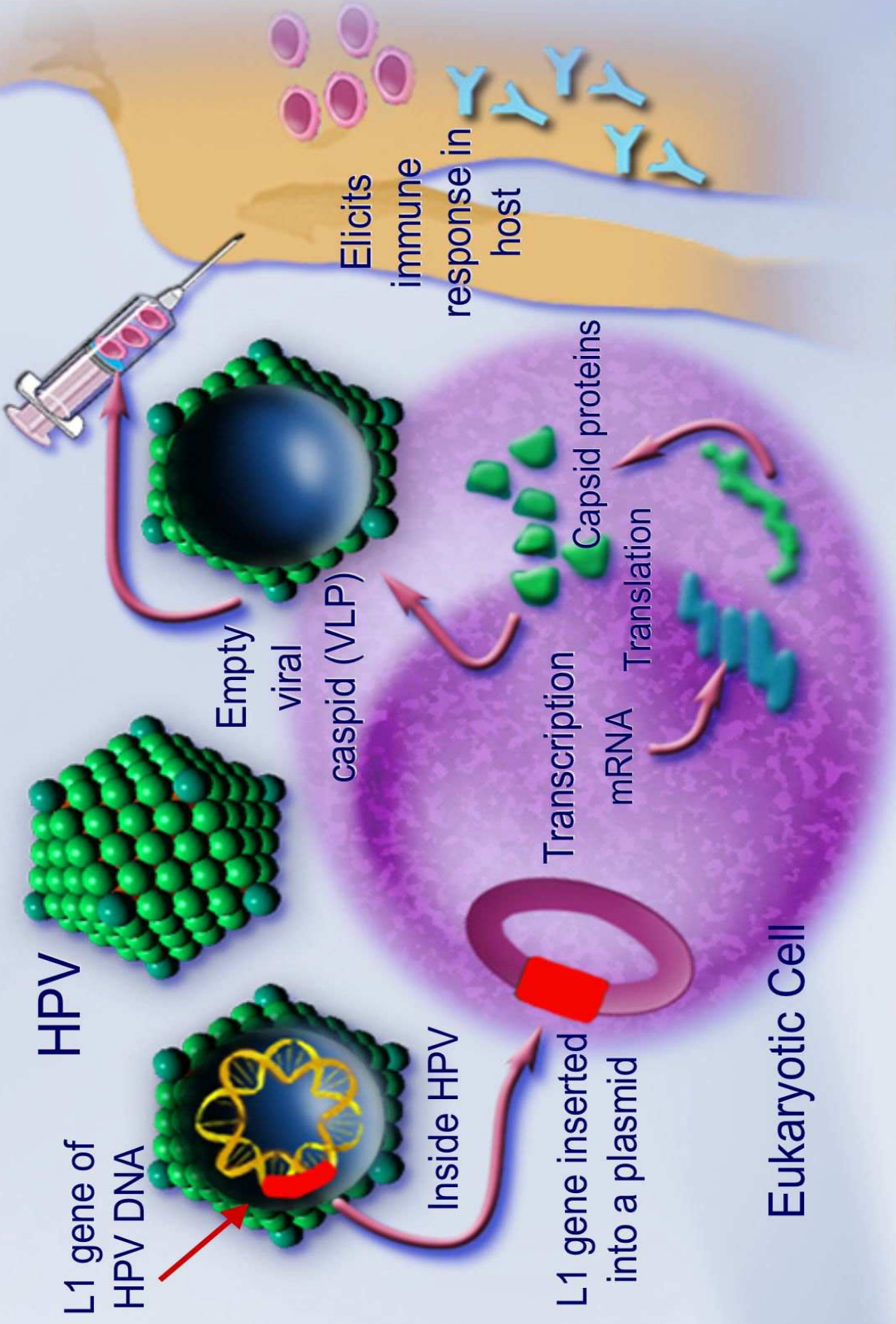


\*Bars represent open reading frames. E = early region; L = late region; bp = base pair

1. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122–163. Reprinted by permission of Oxford University Press.

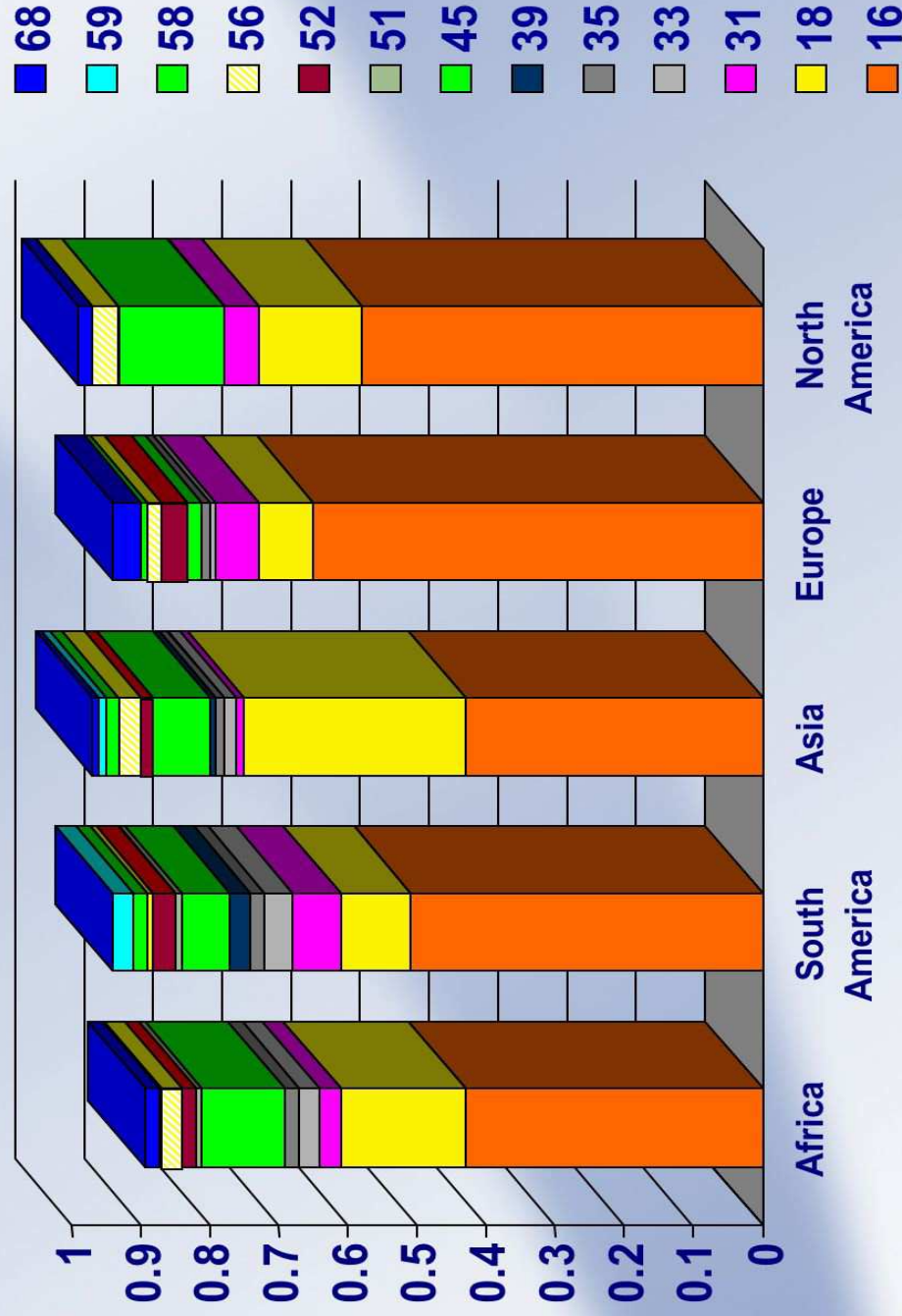
# HPV L1 Virus-Like-Particle (VLP) Vaccine

## Synthesis



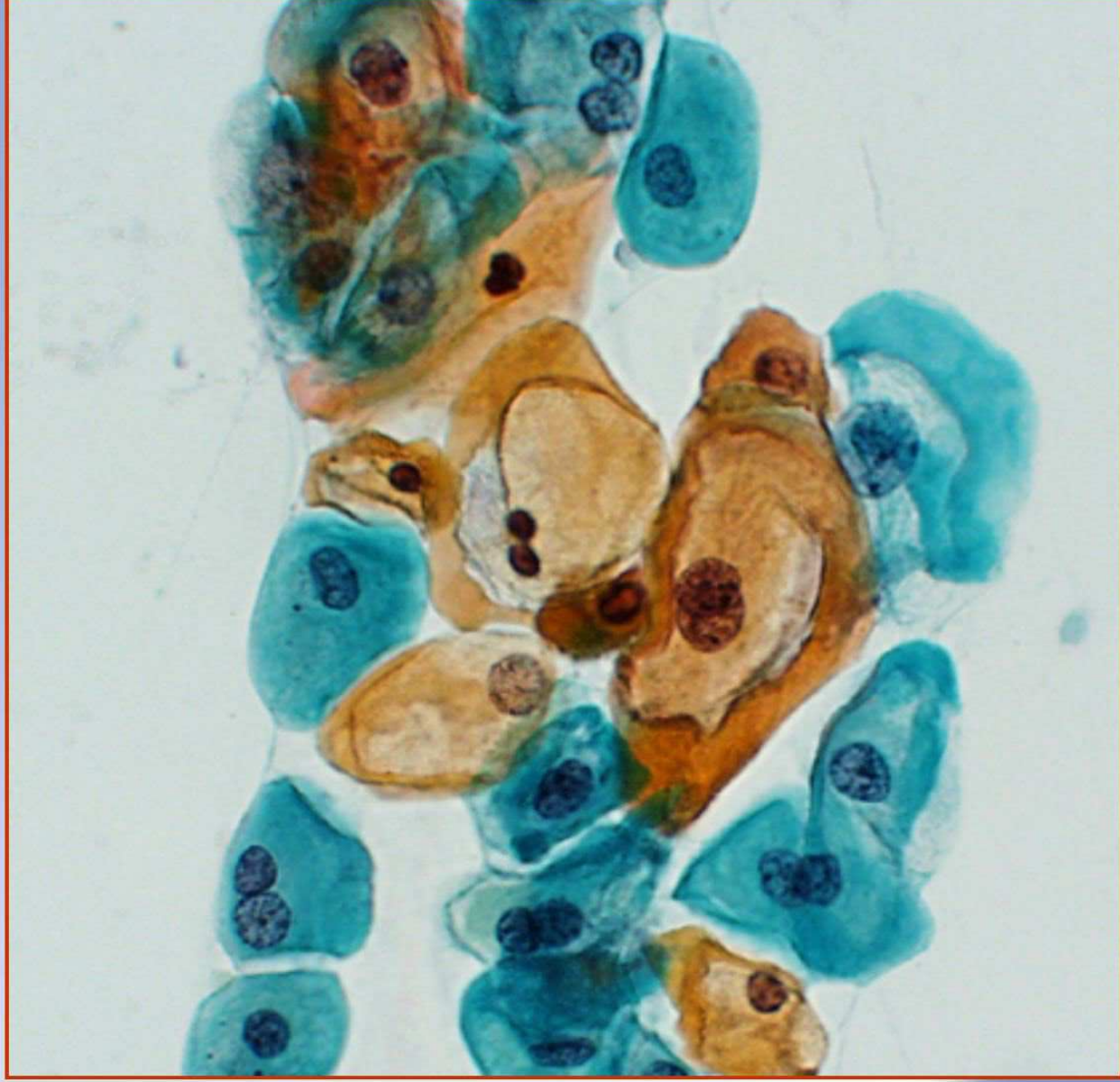
# HPV Types in Cervical Cancer by Region

15 types are associated with cervical cancer

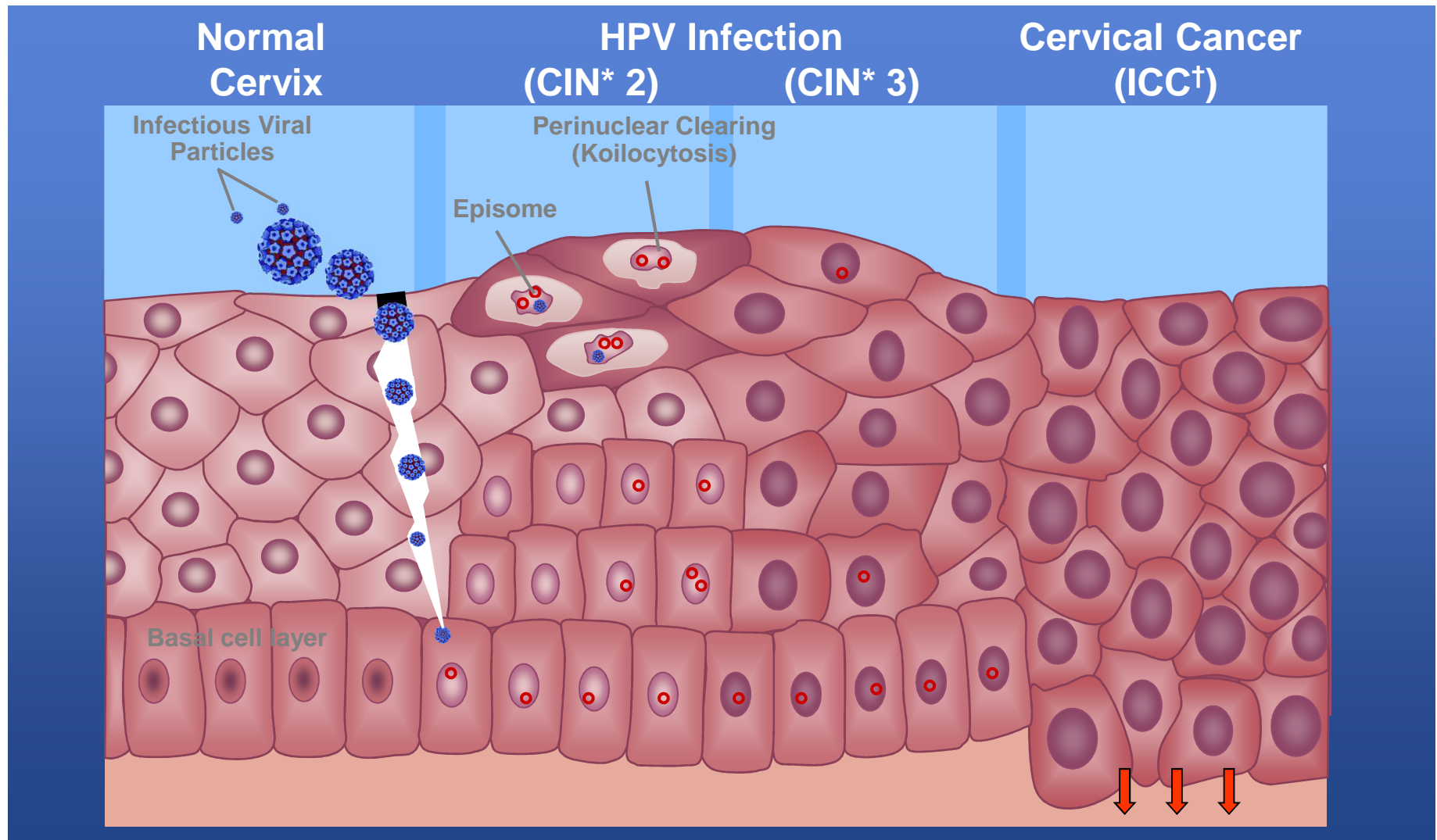




# HPV Cytopathic Effects (LSIL)



# A HPV Infectio Biológiája: „High-Grade Léziók”<sup>1–3</sup>

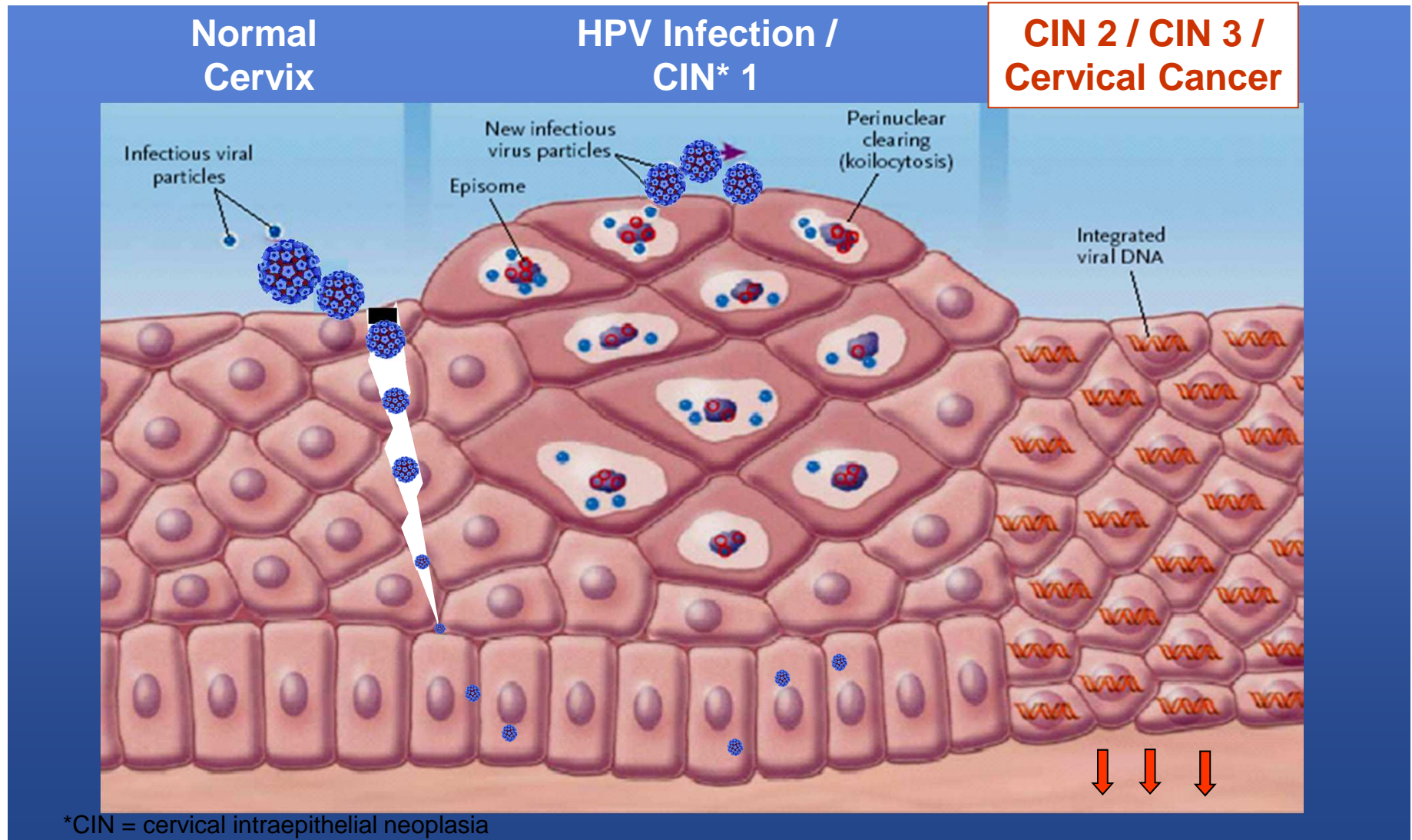


\*CIN = cervical intraepithelial neoplasia; †ICC = invasive cervical cancer

1. Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med.* 2003;349:1555–1564. Adapted with permission from the Massachusetts Medical Society. 2. Doorbar J. *J Clin Virol.* 2005;32(suppl):S7–S15. 3. Bonnez W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. *Clinical Virology.* 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:557–596.

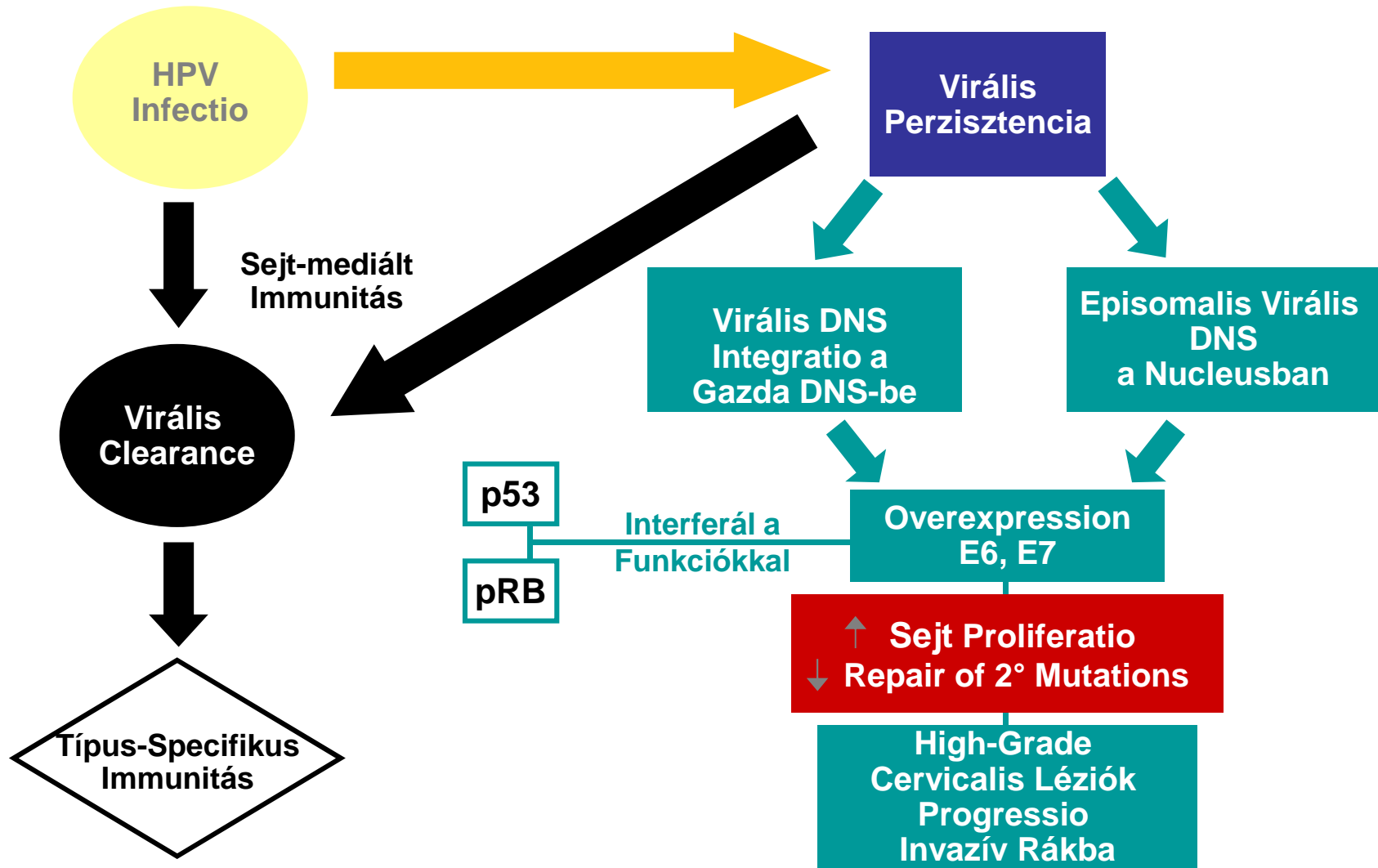


# A HPV fertőzés okozta cervix-hám elváltozások spectruma<sup>1</sup>



1. Adapted from Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med.* 2003;349:1555–1564. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.

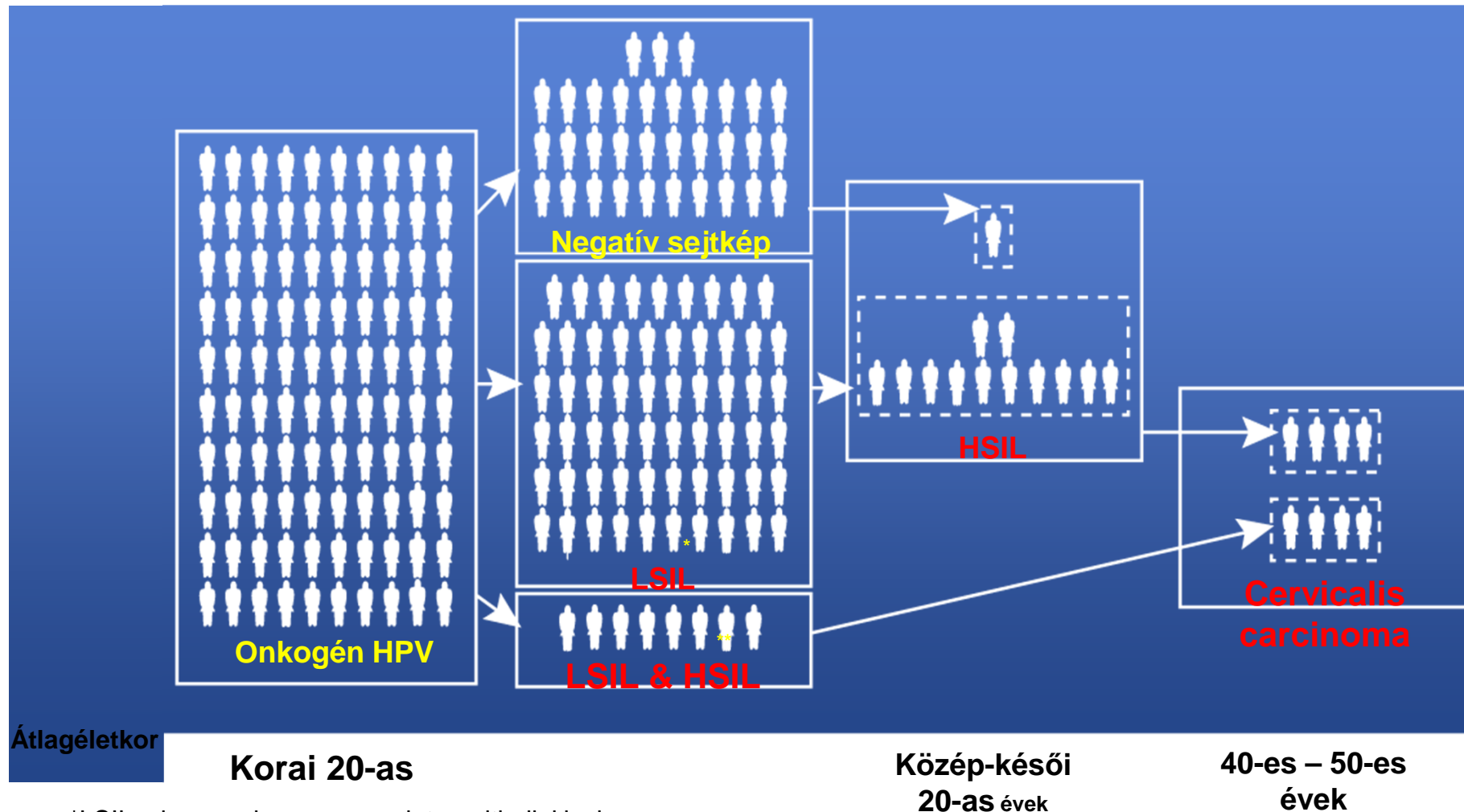
# A HPV Carcinogenesis mechanizmusa<sup>1-5</sup>



1. Castle PE. *J Low Genital Tract Dis.*2004;8:224–230. 2. Frazer IH. *Nature Rev Immunol.* 2004;4:46–54. 3. Doorbar J. *J Clin Virol.* 2005;32(suppl):S7–S15. 4. Münger K, Basile JR, Duensing S, et al. *Oncogene.* 2001;20:7888–7898. 5. Furumoto H, Irahara M. *J Med Invest.* 2002;49:124–133.



# A HPV fertőzés és a cervix léziók időbeli összefüggése

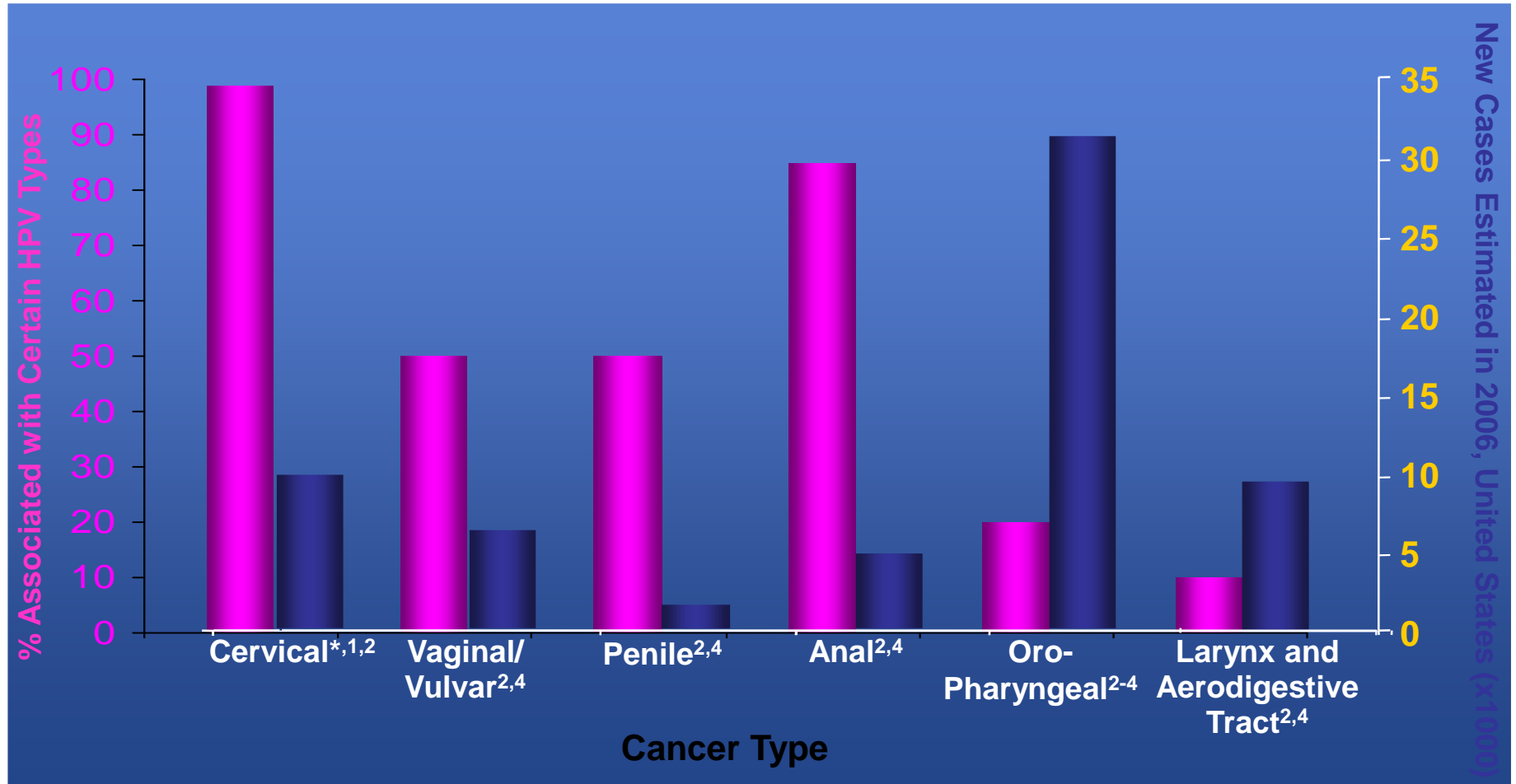


\*LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion

\*\*HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion

1. Adapted from Baseman JG, Koutsky LA. *J Clin Virol.* 2005;32S:S16-S24, with permission from Elsevier.

# HPV és a rák



Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol*. 1999;189:12–19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1772–1783. 4. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22.

## A HPV-fertőzés gyakorisága férfiakban

**egyetemi hallgatóknál**

**finn: 16,5%**

**amerikai: 33%**



# HPV and Anogenital Warts

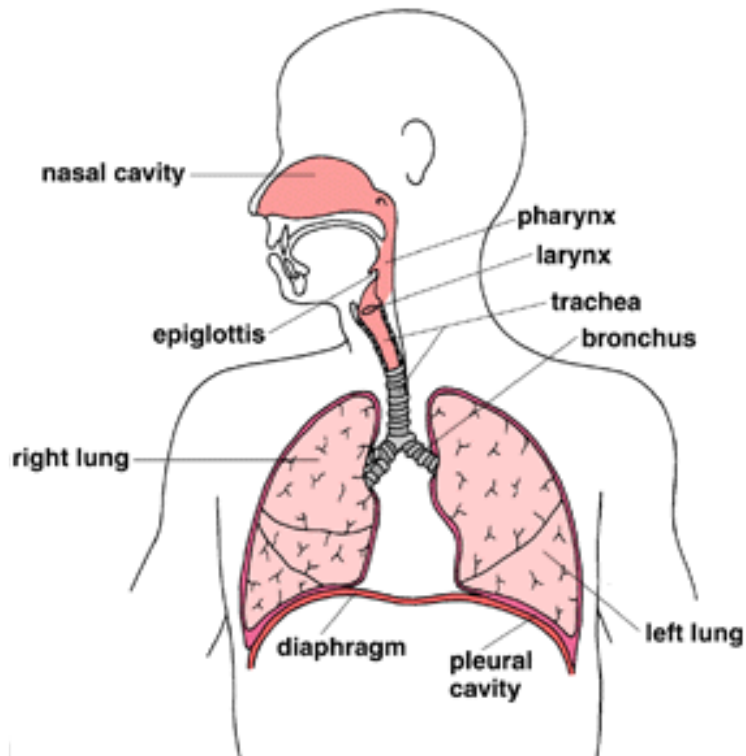


- HPV 6 and 11 responsible for >90% of anogenital warts<sup>1</sup>
- Clinically apparent in ~1% of sexually active US adult population<sup>2</sup>
- Estimated lifetime risk of developing genital warts ~10%<sup>3,4</sup>

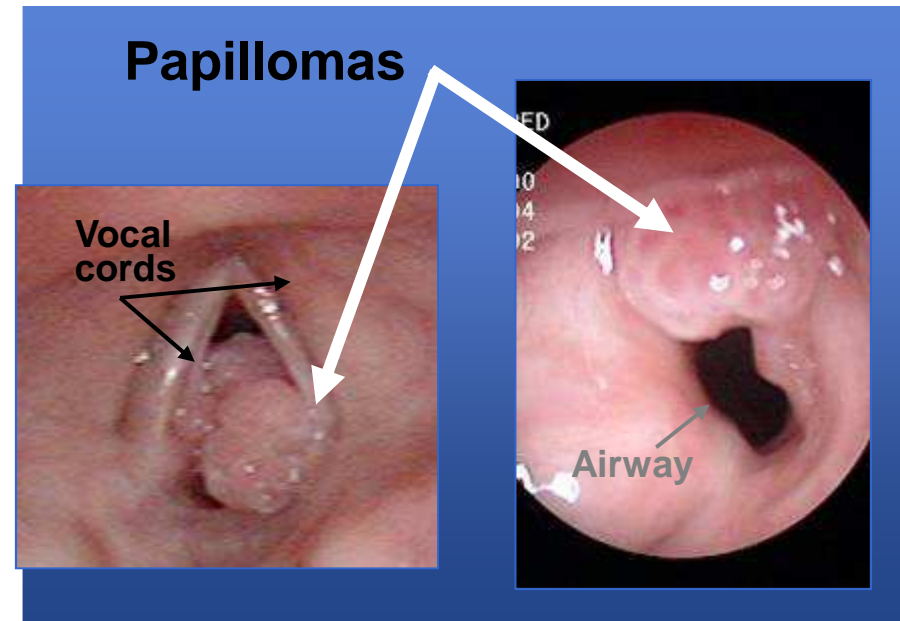
Images top left and top right: Reprinted with permission from NZ DermNet ([www.dermnetnz.org](http://www.dermnetnz.org))

1. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med.* 2004;55:319–331. 2. Koutsky L. *Am J Med.* 1997;102:3–8. 3. Franco EL, Villa LL, Richardson H, Rohan TE, Ferenczy A. In: Franco EL, Monsonog J, eds. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:14–22. 4. Tortolero-Luna G. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:245–257, x.

# Locations of Papillomas in RRP



Reprinted with permission of the University of Maryland Medical Center ([www.umm.edu](http://www.umm.edu))<sup>1</sup>



Photos courtesy of Craig S. Derkay, MD  
Eastern Virginia Medical School

1. University of Maryland Medicine. Available at: <http://www.marylandthoracic.com>. Accessed March 29, 2006.

# A HPV elleni immunválasz „problémái” (I)

- A fertőzésnek nincs vér-közvetített szakasza (*nincs viraemia*)<sup>1</sup>
- Limitált és késleltetett a késői virális capsid proteinek (L1/L2) expressziója <sup>1,2</sup>
- HPV nem okozza a keratinociták lízisét.<sup>1</sup>
- E6 és E7 elnyomja a sejt-mediált immunválaszhoz szükséges interferon szignált.<sup>1</sup>
- Az antigén-prezentáló sejtek (APCs) nem aktiválódnak<sup>1</sup>

1. Tindle RW. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:1–7. 2. Scott M, Nakagawa M, Moscicki A-B. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8:209–220. 3. Frazer IH. *Nature Rev Immunol*. 2004;4:46–54.

## A cervicalis HPV fertőzés elleni immunválasz (II)

- Lassú és gyenge immunválasz 6-12 hónappal a fertőzés után <sup>1</sup>
- HPV fertőzés elleni antitest válasz nem következik be minden nőben<sup>1,2</sup>
- Nem egyértelmű, hogy egy adott HPV típus elleni antitestek védenek-e azonos, vagy közeli típusal történő reinfekció ellen <sup>3</sup>
- Immun memóra (?) kimutatható a HPV típusokkal kapcsolatban <sup>4</sup>

1. Castle PE. *J Low Genital Tract Dis.* 2004;8:224–230. 2. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. *J Infect Dis.* 2000;181:1911–1919. 3. Wang SS, Hildesheim A. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:35–40. 4. Nakagawa M, Viscidi R, Deshmukh I, et al. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:877–882.





## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008



"for his discovery of human papilloma viruses causing cervical cancer"

"for their discovery of human immunodeficiency virus"



© Klaus Rüschoff,  
Springer Medizin Verlag

**Harald zur Hausen**

🕒 1/2 of the prize

Germany

German Cancer  
Research Centre  
Heidelberg, Germany



Photo: Sakutin/SCANPIX

**Françoise Barré-Sinoussi**

🕒 1/4 of the prize

France

Regulation of Retroviral  
Infections Unit, Virology  
Department, Institut  
Pasteur  
Paris, France



Photo: Magunia/SCANPIX

**Luc Montagnier**

🕒 1/4 of the prize

France

World Foundation for  
AIDS Research and  
Prevention  
Paris, France

# Prof.Dr.med. Harald zur Hausen



Prof. Harald zur Hausen

## EBV (HHV-4) – Az első bizonyítottan vírus-asszociált emberi malignus daganat

- Afrikai Burkitt lymphoma (1956-58)
- Epstein-Barr (1964) – a vírus identifikálás
- EBV asszociált betegségek:
  - Mononucleosis infectiosa
  - Burkitt lymphoma (B sejtes, magas mal. NHL)
  - Nasopharyngealis cc
  - HL (?)

## Epstein-Barr-vírus

- a populáció 90%-a átesett rajta vagy hordozó
- a B-limfocitákban rejtőzködik
- hatása: „halhatatlanság”
- HHV-4



# Emberi daganatok

malária okozta  
immunszuppresszió

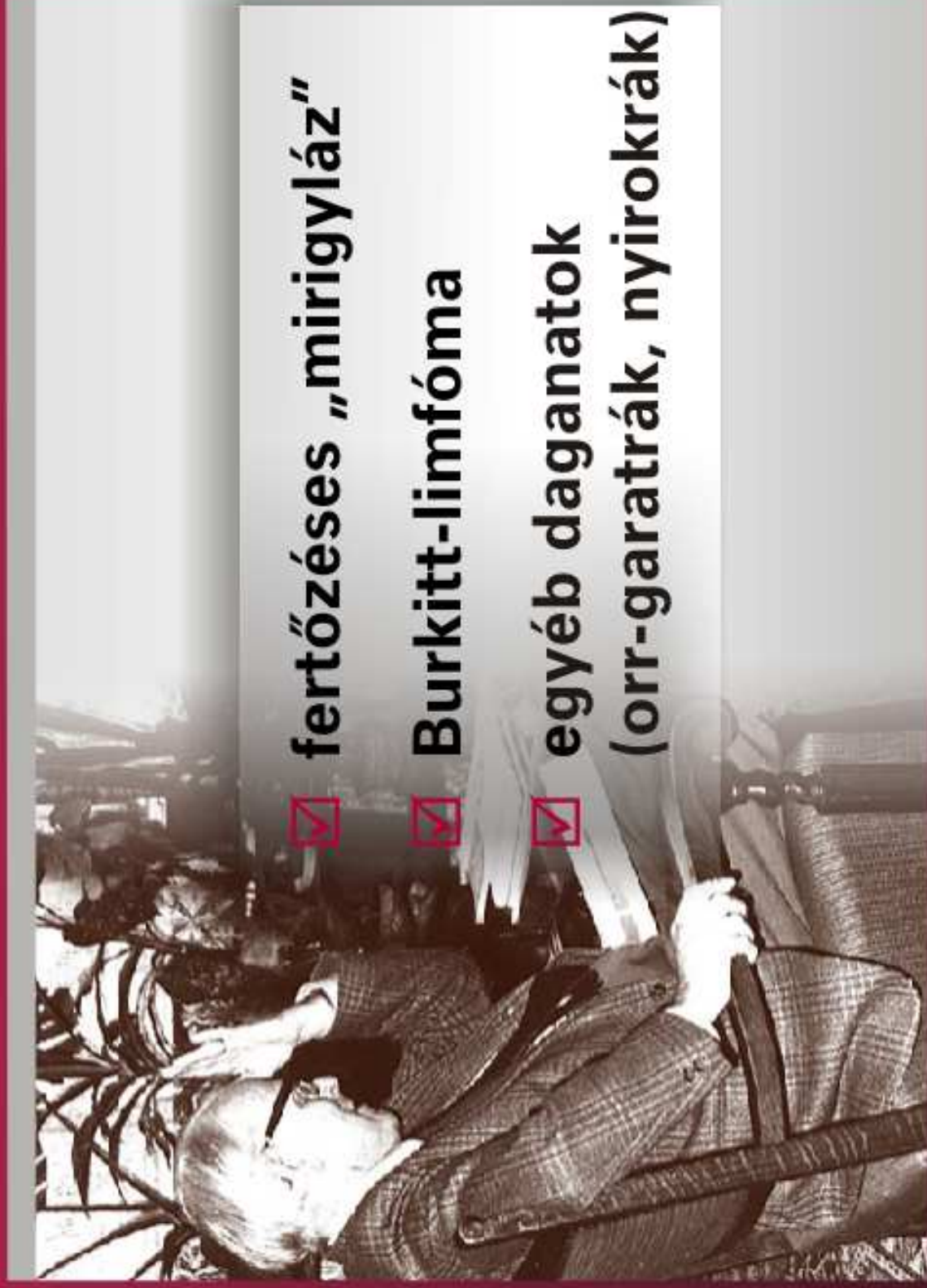


afrikai  
Burkitt-limfóma



Epstein-Barr-vírus –  
„csókolózási betegség”

## EBV okozta megbetegedések



- fertőzéses „mirigyfőzés”
- Burkitt-limfóma
- egyéb daganatok  
(orr-garatrák, nyirokrák)



## A HHV-8 és a Kaposi-szarkóma

- ☑ **Kaposi Mór, 1872**
- ☑ **leggyakoribb AIDS-zel kapcsolatos daganat**
- ☑ **átvitel**

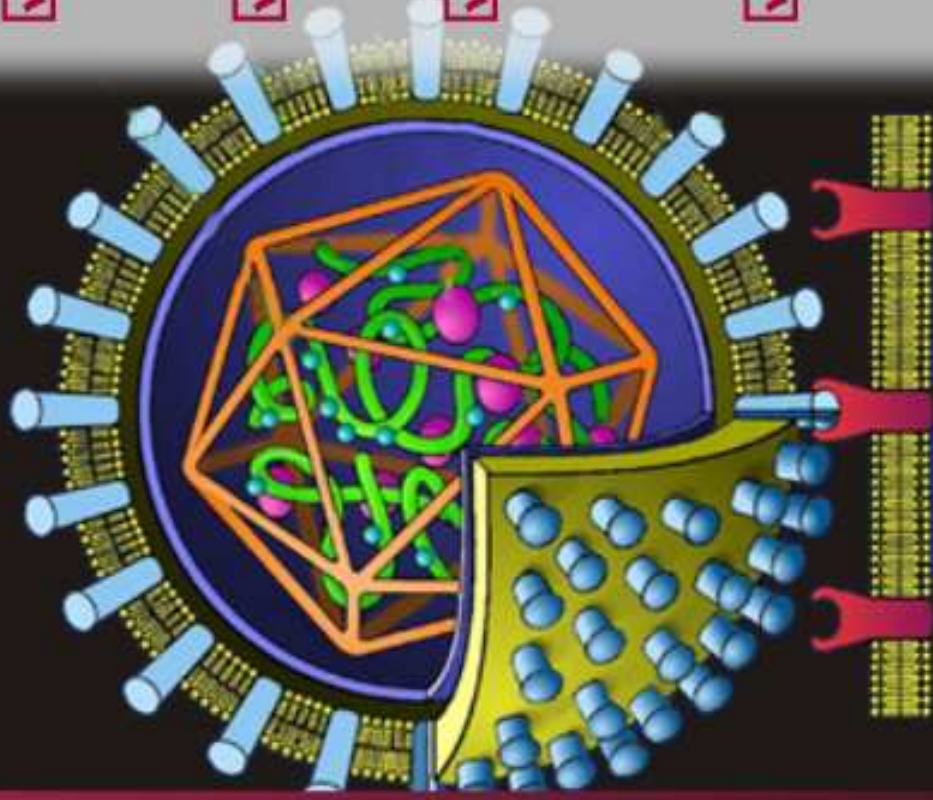


# Human herpesvirus 8 (HHV-8) és Kaposi sarcoma

- **Kohn to Moritz Kaposi (1837-1902)**  
(born in Kaposvár, worked in Vienna, „classic” Kaposi sarcoma: sarcomatous skin lesions on the legs and arms of elderly men – predominantly in men of Mediterranean, Eastern European or Jewish heritage.  
*(Nature Medicine 2003.9.262)*
- A KS agresszív formája HIV-1 fertőzött betegekben (főleg homos-ban)
- A legutóbb felfedezett onkogén vírus (1994)

## Emberi retrovírusok (HTLV-1)

- ✓ **felőtt T-sejtes leukémia**
- ✓ **formái: járványos, szétszórt**
- ✓ **terjedés: szexuálisan, testfolyadékkal**
- ✓ **klinikum: agresszív, rossz prognózis**





# Emberi retrovírusok (HIV)

VOLUME 9 NUMBER 7 JULY 2003  
www.nature.com/naturemedicine  
**nature  
medicine**



20 years of HIV science

A prion probe

Molecular mimicry in  
Sydenham chorea



**Társult daganatok**

- Kaposi-szarkóma**
- nem-Hodgkin-  
limfóma**

**Hatásmechanizmus**

- elsősorban  
közvetett**
- közvetlen (?)**