



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

2020. október

„CANCER”



A karcinogenezis multifaktoriális és többlépcsős (multistep) folyamat



Epidemiológia

- **Incidencia** (az új esetek száma adott időszakban)
- **Mortalitás** (a halálesetek száma adott időszakban),
 - **Mortalitási ráta**: halálesetek 100,000 egyénre számolva
- **Prevalencia** (a betegséggel élők száma adott népességben)
- **Túlélés** (a kezelés megkezdésétől a beteg haláláig terjedő időtartam)
 - Ötéves túlélés: a „gyógyulás” mutatója
- **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)

Cancer epidemiology worldwide

(2002 - 2018)

- **Incidence:** 11 - 18,1 million new cases
- **Mortality:** 7 - 9,6 million death (12%) (total death: 56 million)
- **Prevalence:** 25 - 43,8 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%

A daganatok előfordulása világszerte

GLOBOCAN 2008 (IARC 2010) | JAMA Oncol. 1(4):505-527, 2015,

CA Cancer J Clin 2018 Sept 12 doi:10.3322/caac.21492 – Epub ahead of print



Új daganatos megbetegedés

2018: 18,1 millió

2013: 14,9 millió

2008: 12,7 millió

2002: 11 millió

Daganatban meghaltak száma

2018: 9,6 millió

2013: 8,2 millió

2008: 7,6 millió

2002: 7 millió

A 10 leggyakoribb rákmegbetegedés Magyarországon (2010)*

- **Férfi**

- Hörgő - tüdő
- Colorectalis
- Prostata
- Szájüregi
- Epehólyag
- Vese
- Gyomor
- Hasnyálmirigy
- Gége
- Leukémia

- **Nő**

- Emlő
- Colorectalis
- Hörgő – tüdő
- Méhtest
- Hasnyálmirigy
- Petefészek
- Melanoma
- Vese
- Gyomor
- Leukémia

A 10 leggyakoribb rákmegbetegedés Magyarországon (2017)*

• Férfi

- Hörgő - tüdő (7227)
- Colorectalis (5917)
- Prostata (4486)
- Nyirok és vérképző (3453)
- Húgyhólyag (2340)
- Ajak és szájüregi (2045)
- Vese (1765)
- Hasnyálmirigy (1406)
- Melanoma (1392)
- Gyomor (1249)

• Nő

- Emlő (8754)
- Colorectalis (4732)
- Hörgő – tüdő (5312)
- Nyirok és vérképző (3331)
- Méhtest (1650)
- Petefészek (1460)
- Melanoma (1431)
- Hasnyálmirigy (1417)
- Vese (1241)
- Méhnyak (1006)

* Nemzeti Rákregiszter (<http://stat.nrr.hu>)

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)

Hazai rákhalálozás (KSH, 2018)

- **Férfi**

- Tüdő (5341)
- Colorectalis (2836)
- Proszтата (1314)
- Hasnyálmirigy (1071)
- Ajak/száj (1037)
- Nyirok/vérk (895)
- Gyomor (819)
- Húgyhólyag (706)
- Nyelőcső (459)
- Gége(395)

- **Nő**

- Tüdő (3375)
- Colorectalis (2198)
- Emlő (2127)
- Hasnyálmirigy (1082)
- Nyirok/vérk (953)
- Petefészek (716)
- Gyomor (614)
- Epehólyag (347)
- Méhtest (310)
- Méhnyak (408)

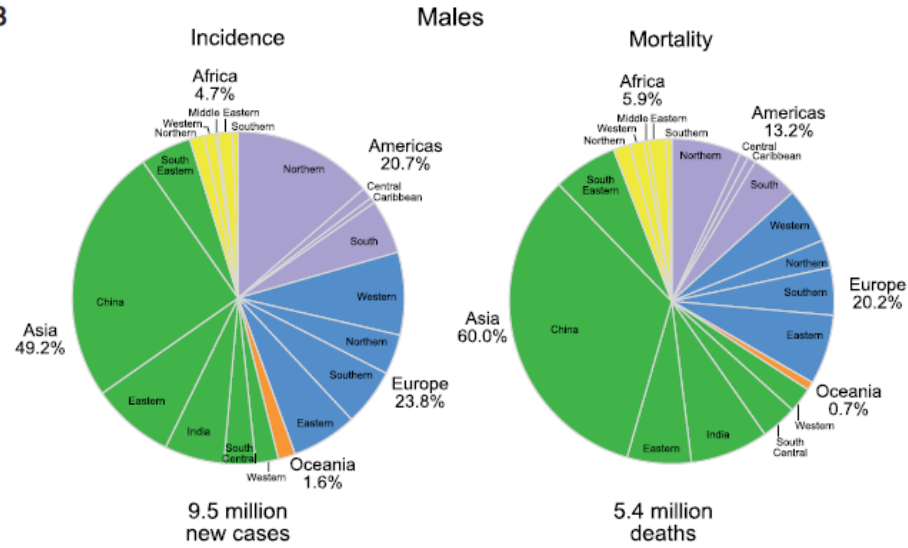
Magyar daganatos incidencia és mortalitási adatok EU27 viszonylatában

Lokalizáció	Incidencia sorrend	Mortalitási sorrend
Összes	6.	4.
Tüdő	1.	1.
Colorectalis	3.	3.
Emlő	13.	6.
Prostata	17.	11.
Leukemia	17.	17.
Hodgkin	23.	22.
Non-Hodgkin	19.	18.
Ajak és szájüreg	2.	1.
Húgyhólyag	8.	13.
Vese	9.	10.
Hasnyálmirigy	1.	1.
Gyomor	11.	12.
Gége	3.	5.
Oropharynx/ nasopharynx	7.	4.

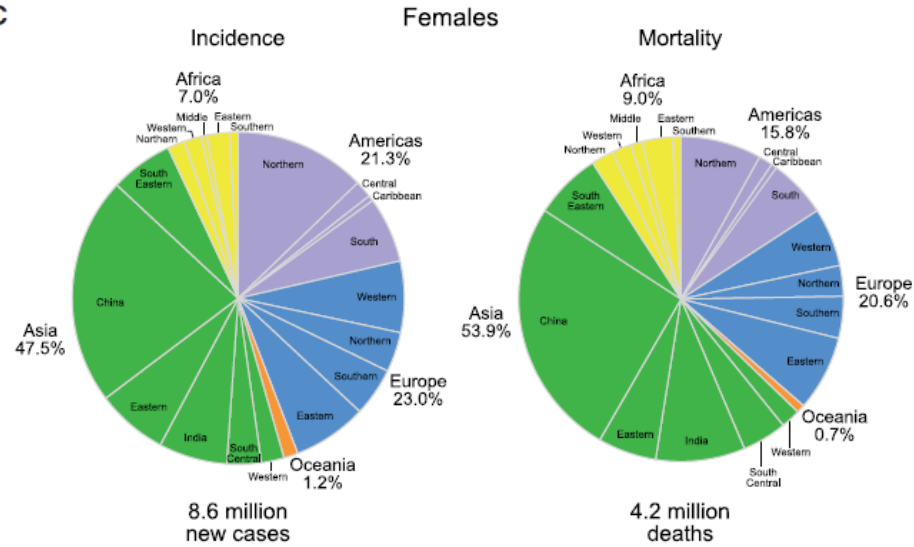
Forrás:

<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>

B

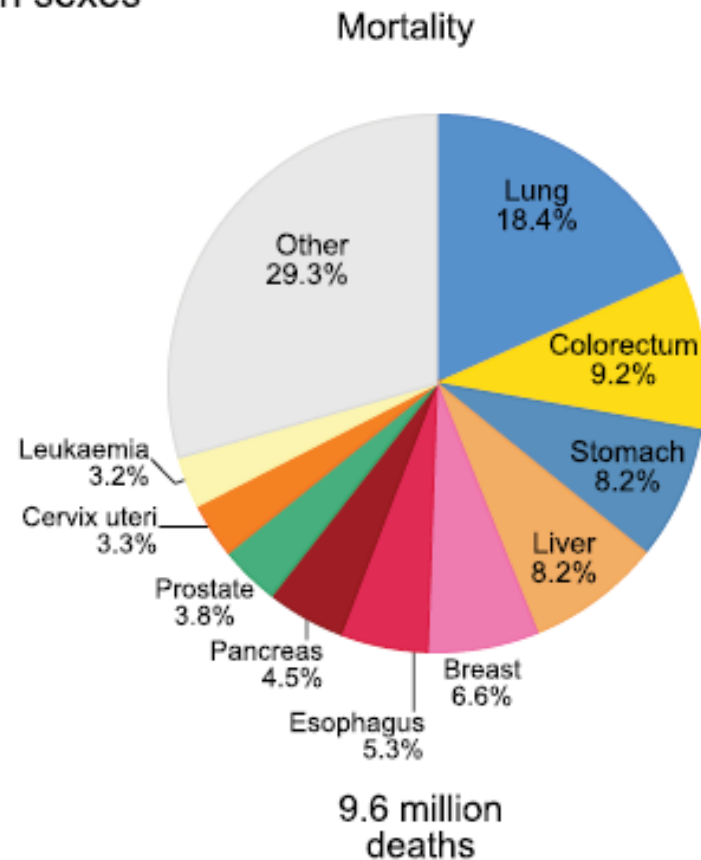
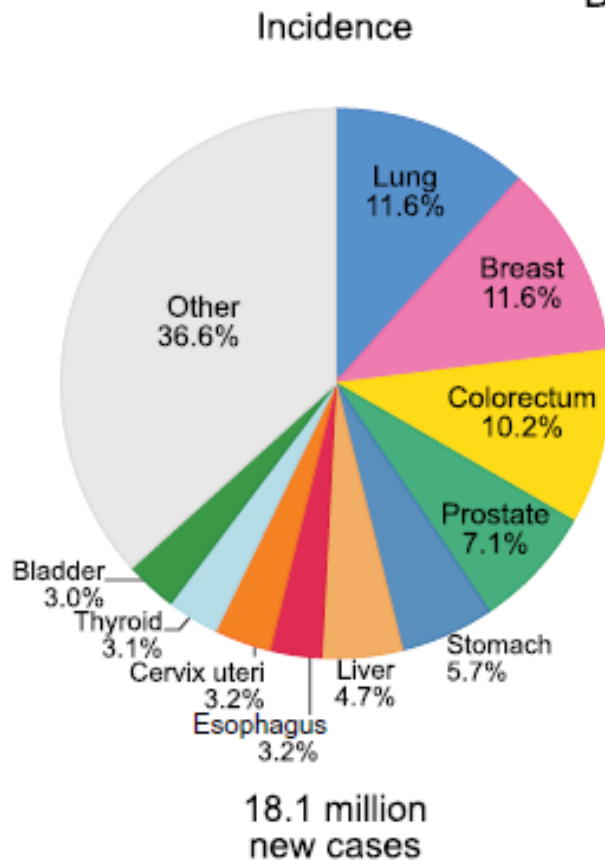


C

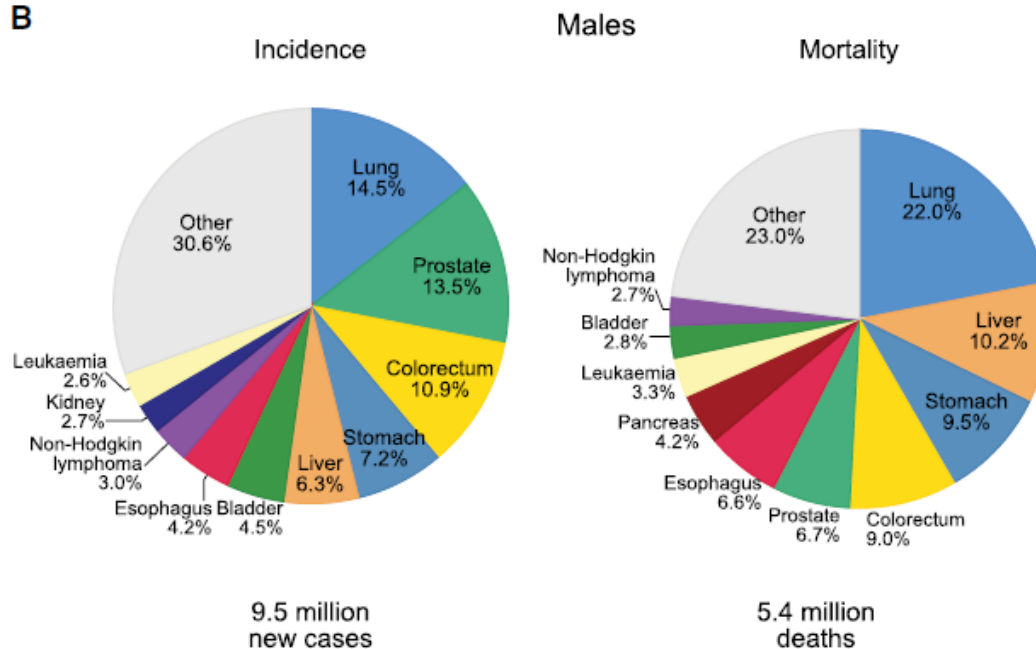


A

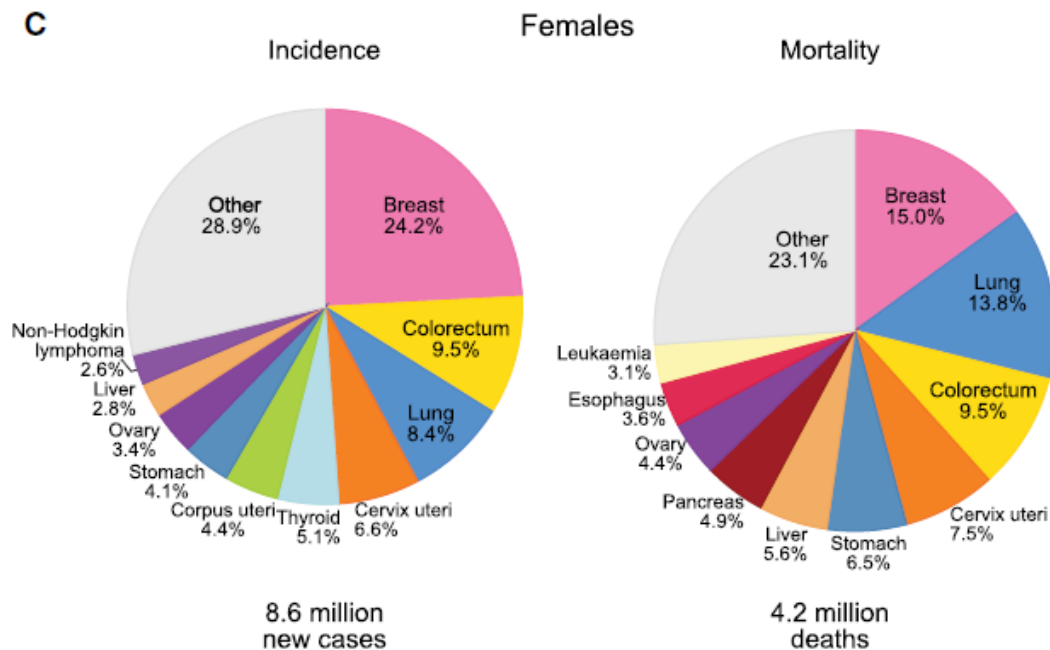
Both sexes



B



C

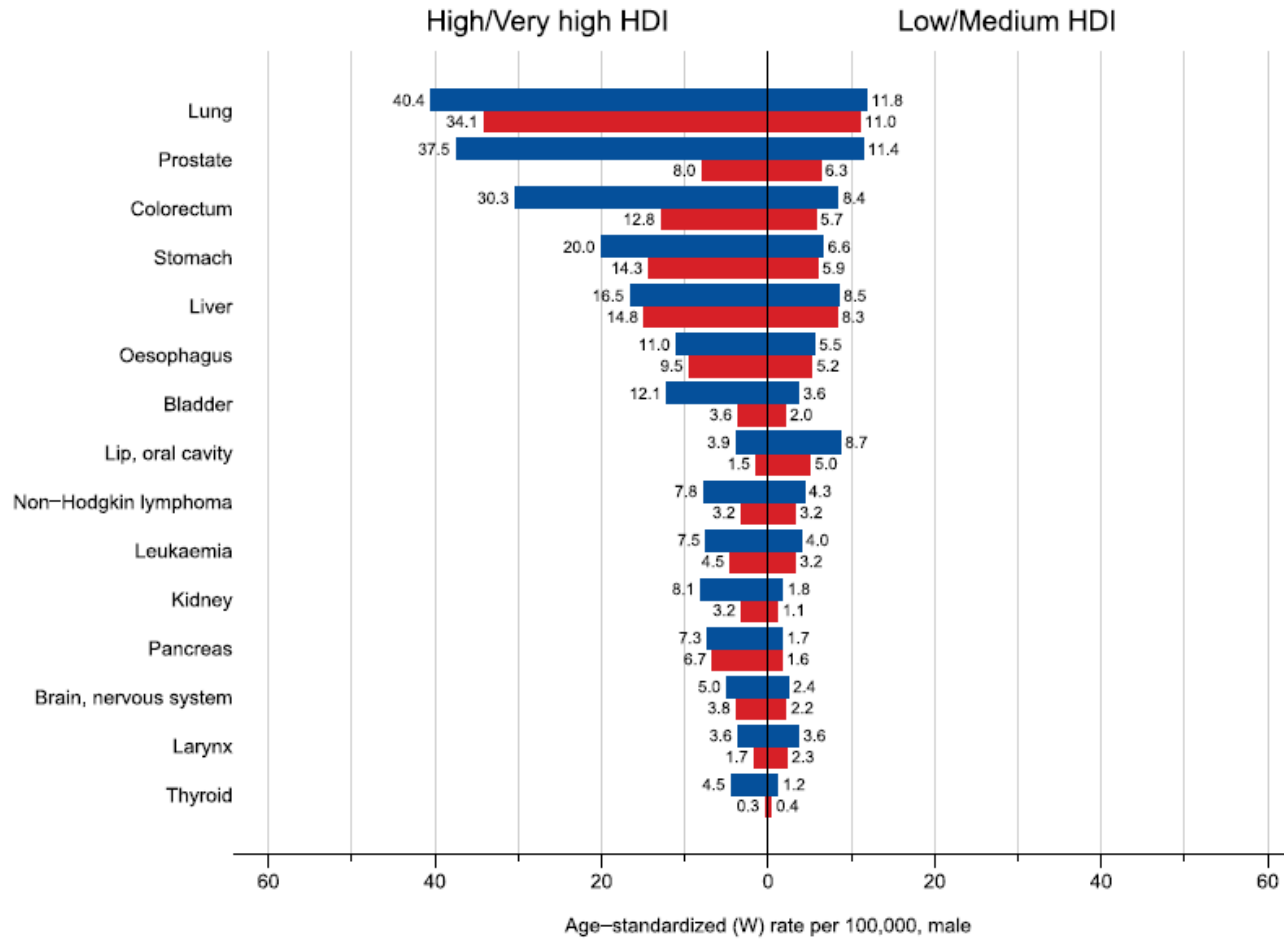


Incidencia és mortalitás

CA CANCER J CLIN 2018;68:394-424

A

Male



B

Female

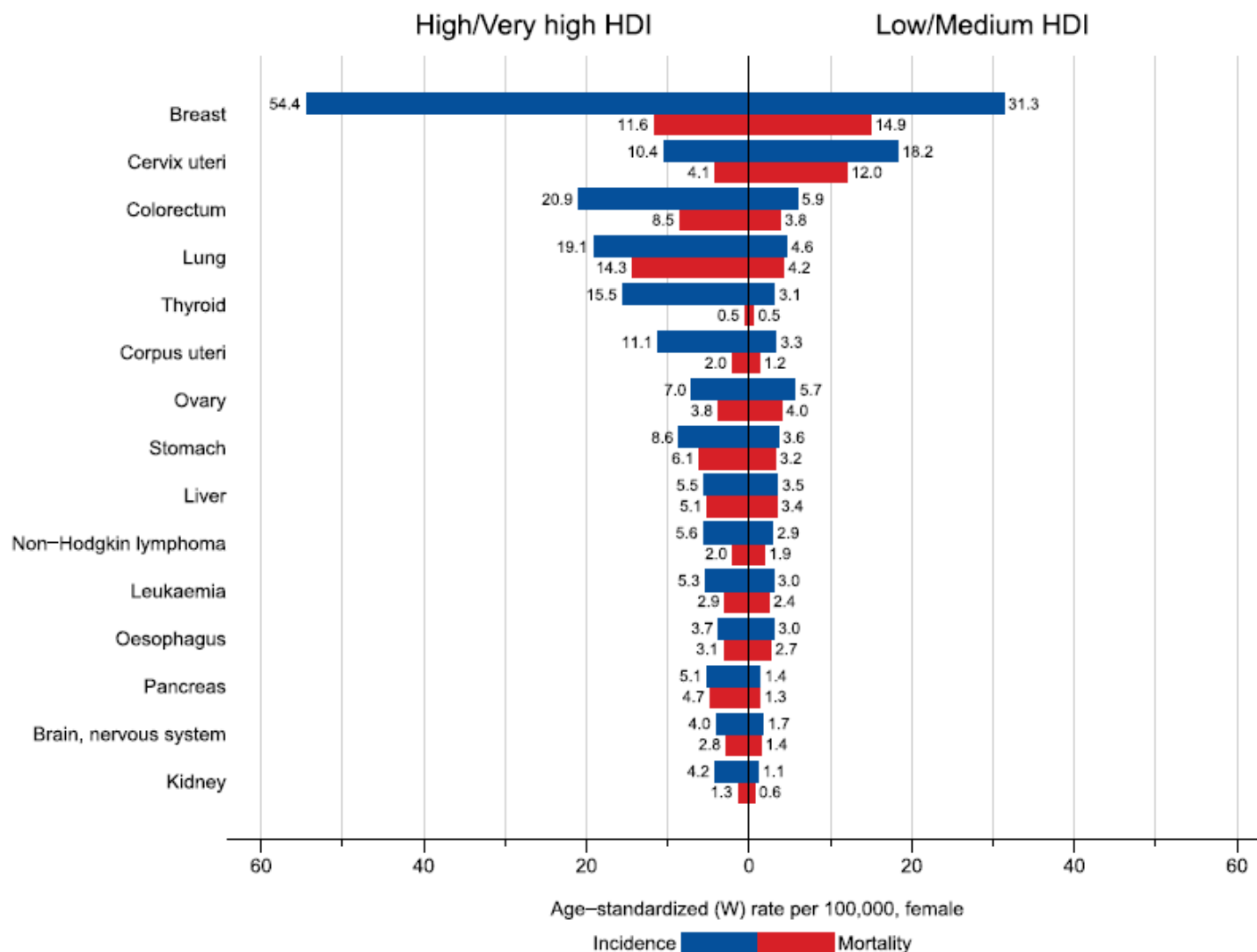
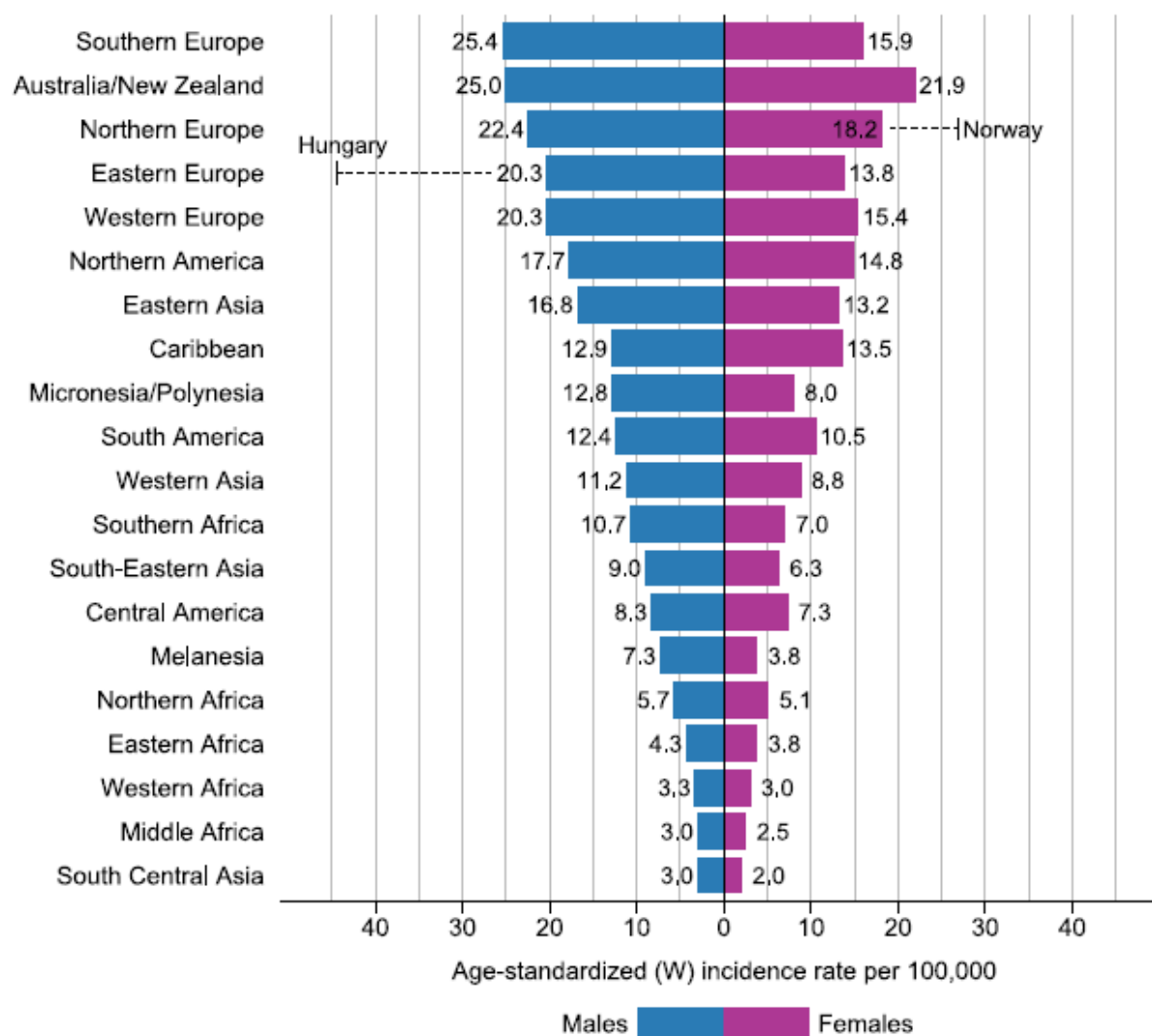


FIGURE 7. Bar Charts of Incidence and Mortality Age-Standardized Rates in High/Very-High Human Development Index (HDI) Regions Versus Low/Medium HDI Regions Among (A) Men and (B) Women in 2018. The 15 most common cancers world (W) in 2018 are shown in descending order of the overall age-standardized rate for both sexes combined. Source: GLOBOCAN 2018.

A

Colon



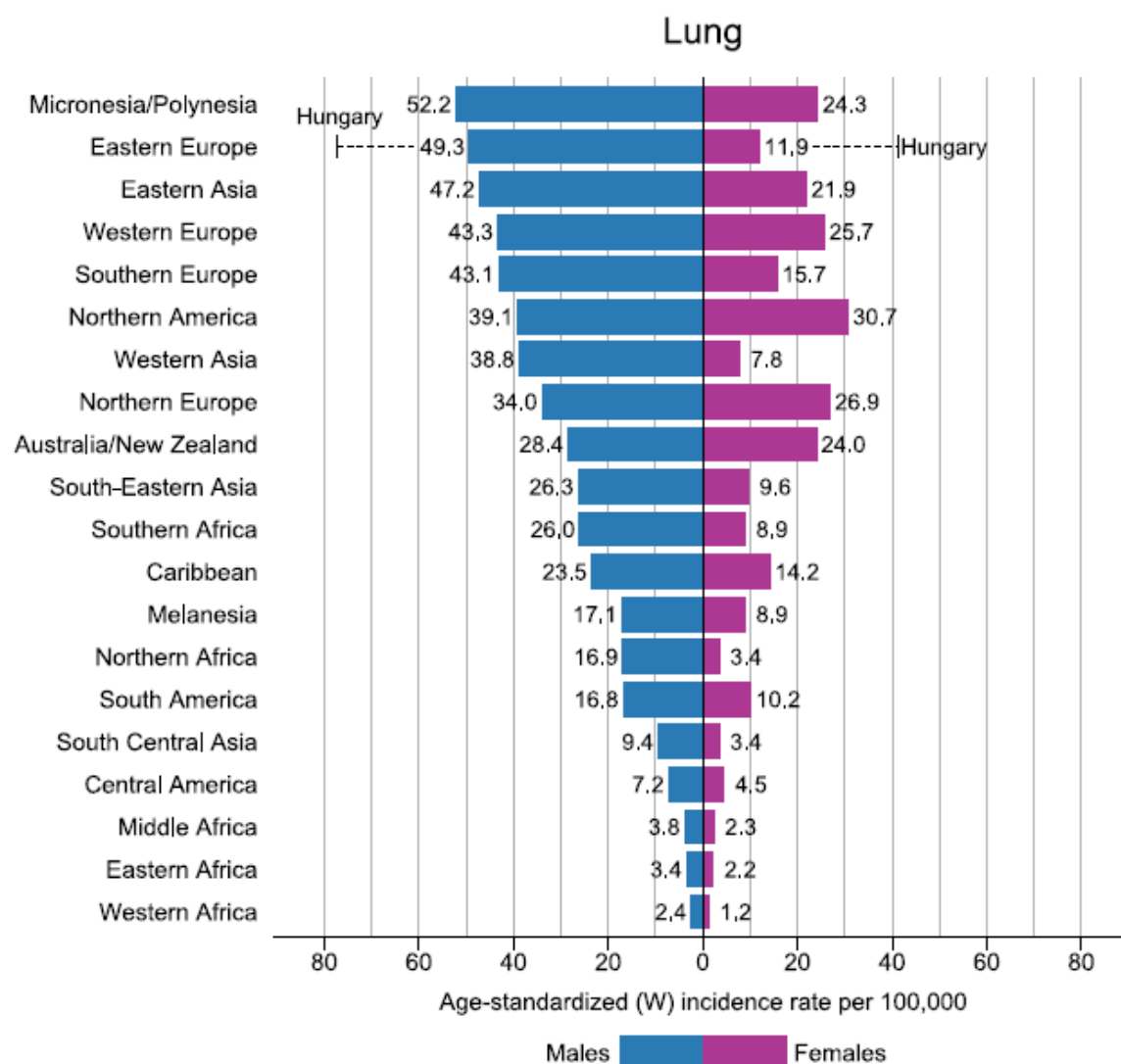


FIGURE 8. Bar Chart of Region-Specific Incidence Age-Standardized Rates by Sex for Cancers of the Lung in 2018. Rates are shown in descending order of the world (W) age-standardized rate among men, and the highest national rates among men and women are superimposed. Source: GLOBOCAN 2018.

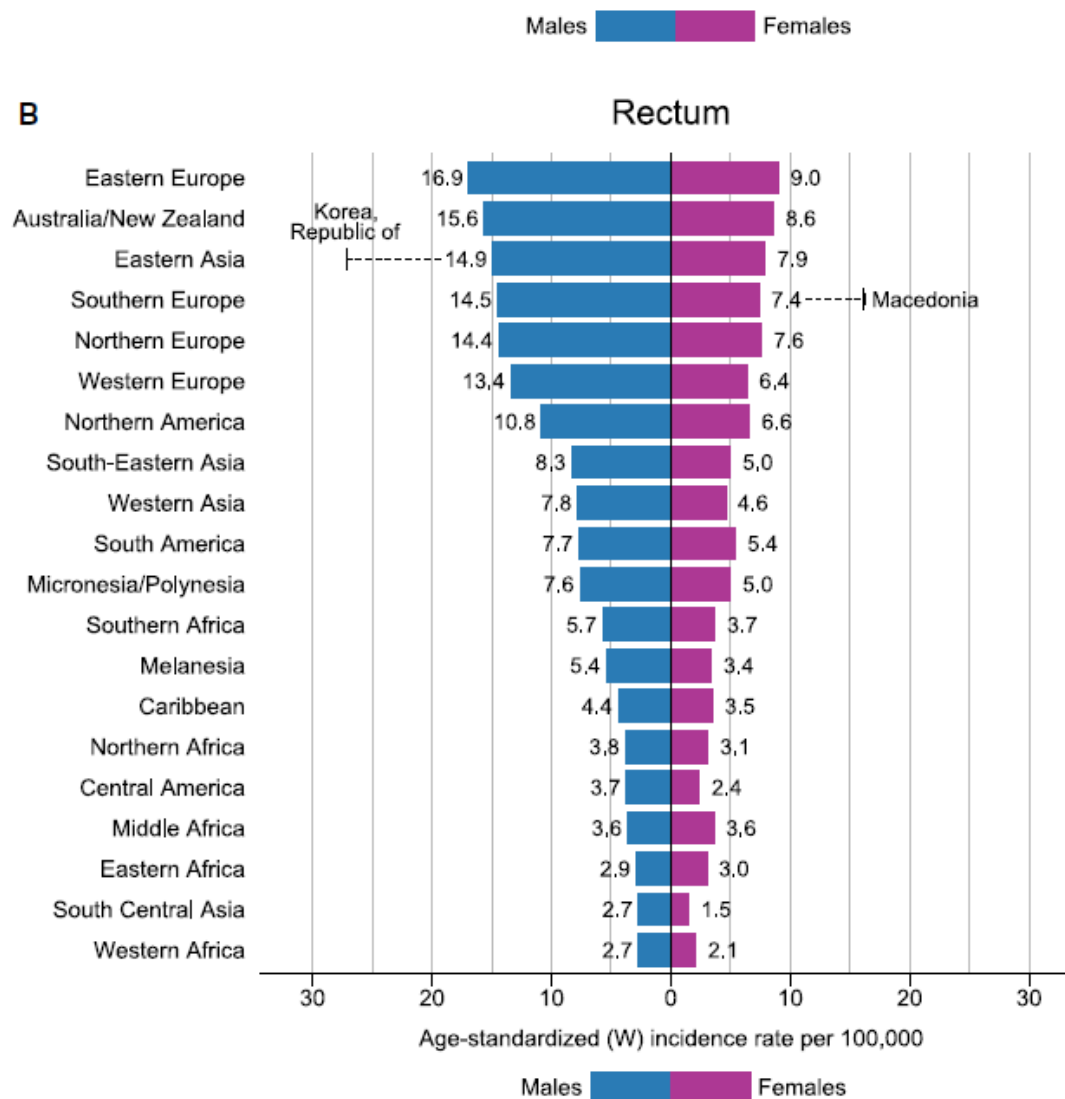


FIGURE 10. Bar Chart of Region-Specific Incidence Age-Standardized Rates by Sex for Cancers of the (A) Colon and (B) Rectum in 2018. Rates for cancers of the colon and rectum are shown in descending order of the world (W) age-standardized rate among men, and the highest national rates among men and women are superimposed. Source: GLOBOCAN 2018.

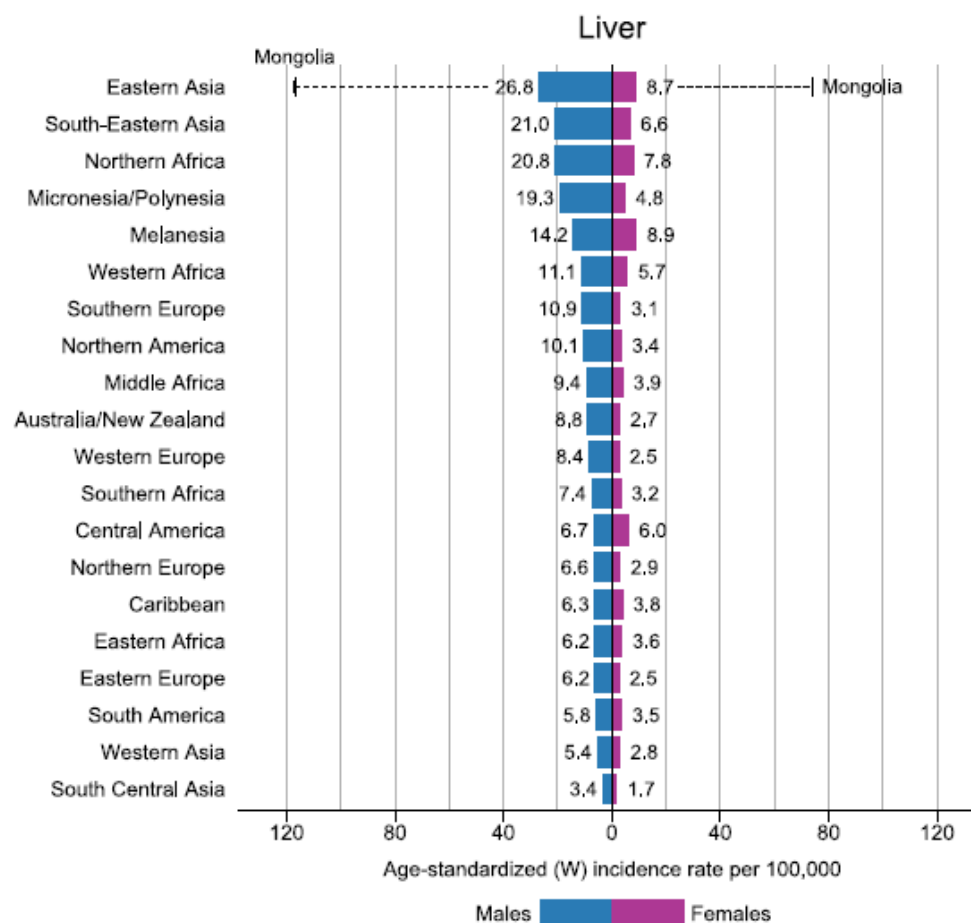


FIGURE 13. Bar Chart of Region-Specific Incidence Age-Standardized Rates by Sex for Cancers of the Liver in 2018. Rates are shown in descending order of world (W) age-standardized rates among men, and the highest national rates among men and women are superimposed. Source: GLOBOCAN 2018.

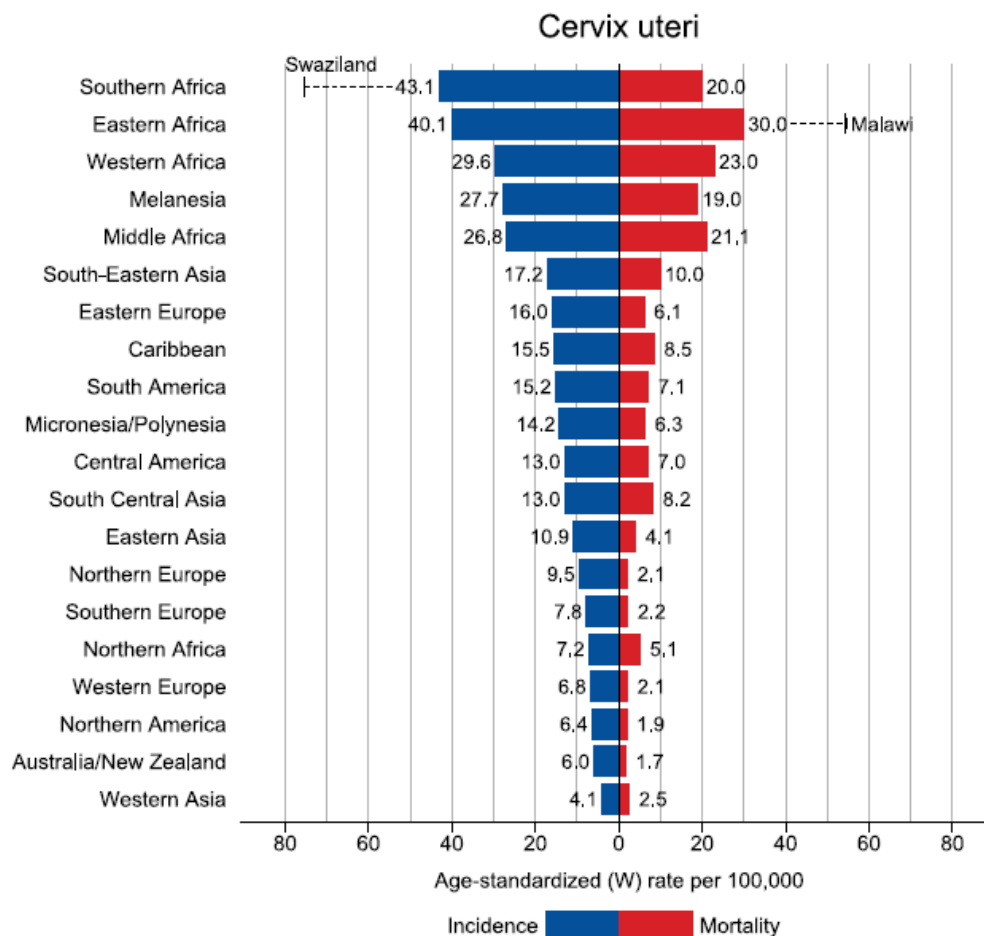
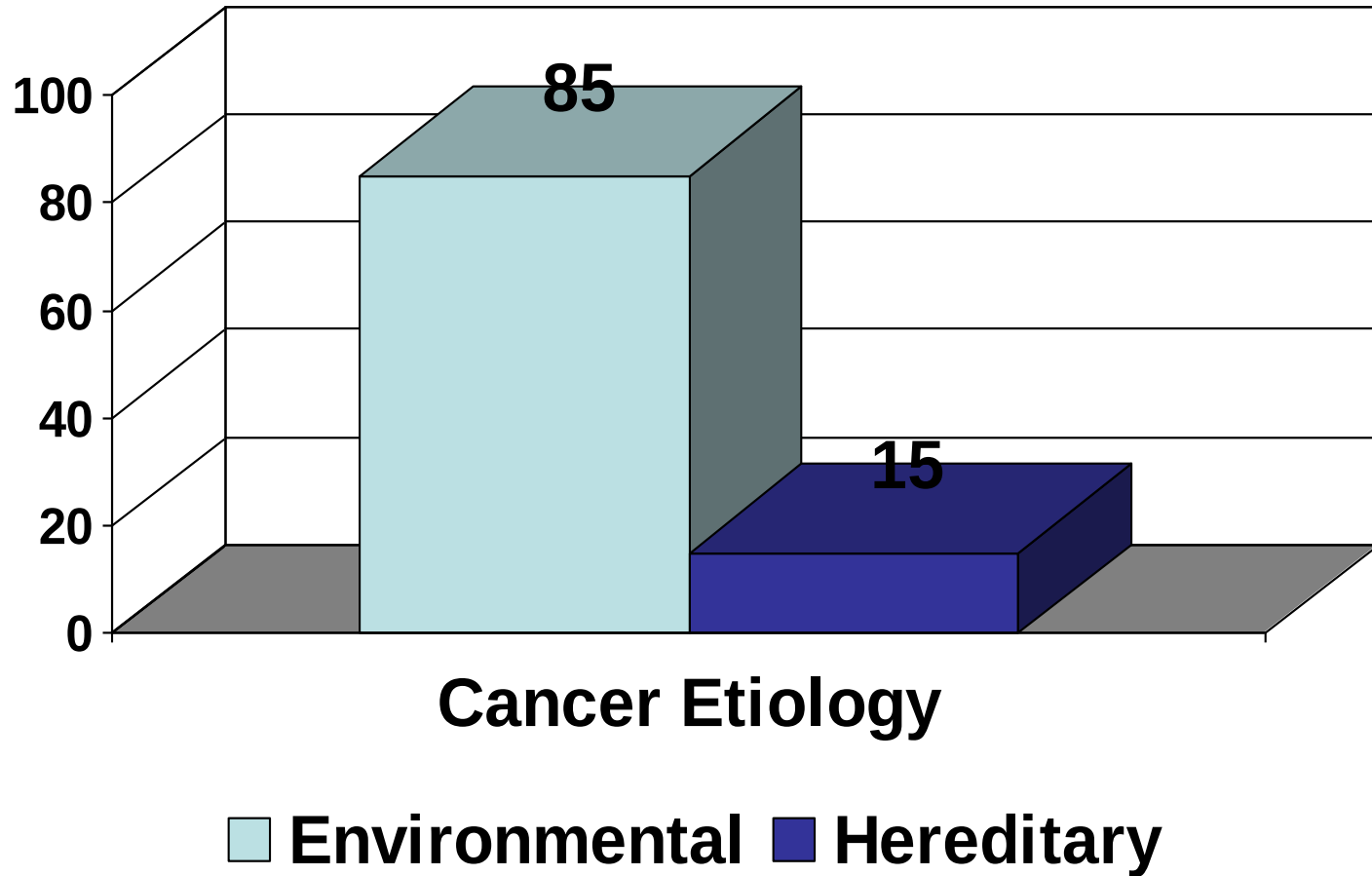
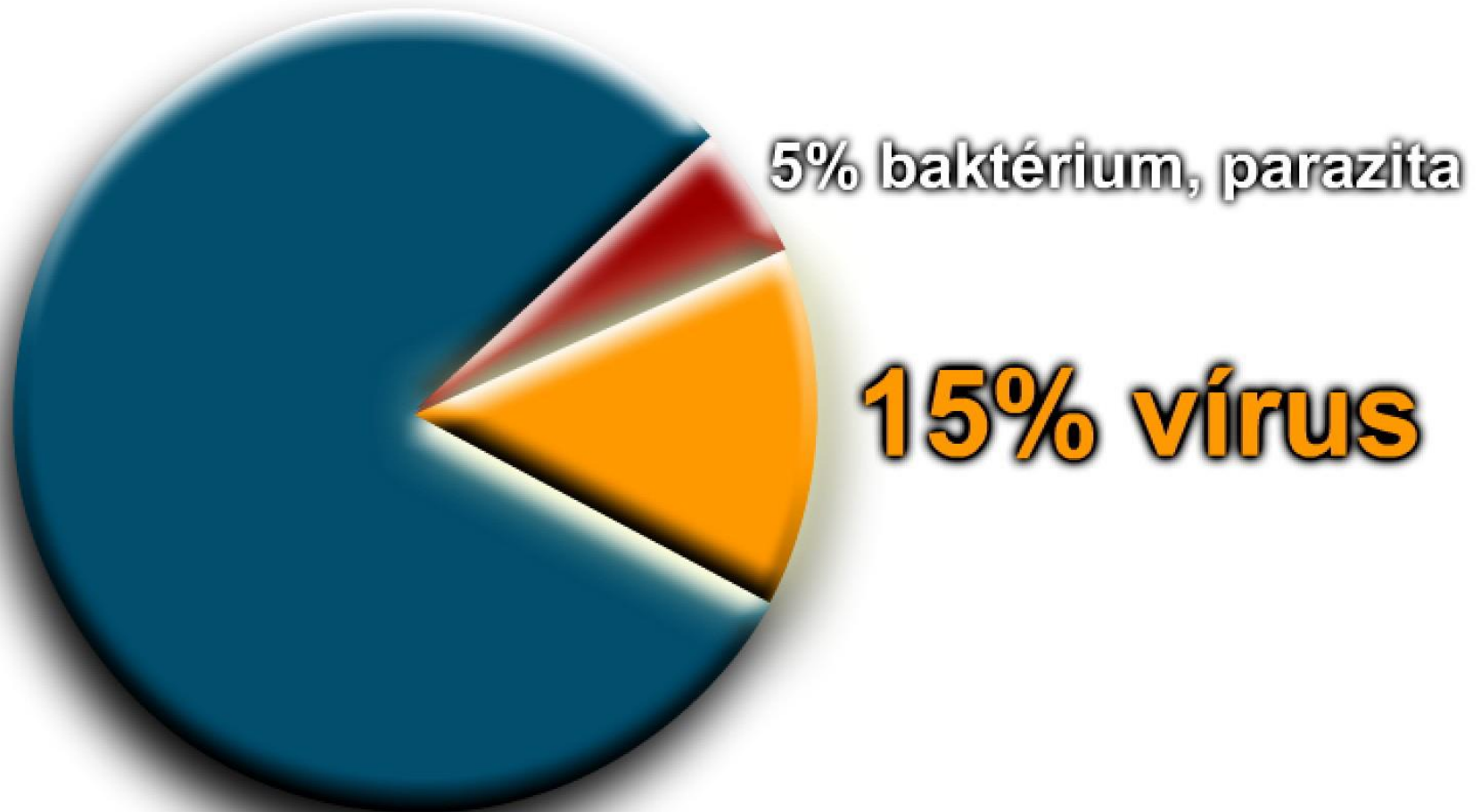


FIGURE 15. Bar Chart of Region-Specific Incidence and Mortality Age-Standardized Rates for Cancers of the Cervix in 2018. Rates are shown in descending order of the world (W) age-standardized rate, and the highest national age-standardized rates for incidence and mortality are superimposed. Source: GLOBOCAN 2018.

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
 - Kémiai
 - Fizikai
 - 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 (≥ 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 „tejágens”
 - Reverz transzkriptáz (RT)
 - v-onc, c-onc
 - Akutan, krónikusan transzformáló vírusok

- **DNS vírusok**

- Papilloma vírusok (őz, nyúl stb)
 - Polyoma, adenovírusok
 - WHV, (hepadna)

Emberi daganatkeltő kórokozók és az indukált tumorok

2 200 000 új eset 2012-ben

- **Baktériumok, paraziták**

- Helicobacter pylori (770 000), Schistosoma haem., Clonorchis s.

- **Vírusok**

- Hepatitis B vírus (HBV) (257 millió)

- hepatocellularis carcinoma (HCC)

- Hepatitis C vírus (HCV) (71 millió)

- hepatocellularis carcinoma (HCC)

- Humán papillomavírusok (HPV) (640 millió)

- cervicalis, anogenitalis, fej és nyak cc, szemölcsök stb.

- Herpes vírusok

- Epstein-Barr vírus (EBV) – Burkitt limfóma (120 000)

- Humán herpes vírus 8 (HHV8) – Kaposi szarkóma

- Retrovírusok - HTLV-I

- Human T-sejtes leukémia

- HIV (indirekt?)

- NHL, HL, KS

Emberi daganatkeltő kórokozók és az indukált tumorok

2 200 000 új eset 2012-ben

- *Baktériumok, paraziták*

1. - *Helicobacter pylori* (770 000) - gyomorrák, *Schistosoma haem. stb.*

- *Vírusok*

- *Hepatitis B vírus* (HBV) (257 millió)

3. - hepatocellularis carcinoma (HCC)

- *Hepatitis C vírus* (HCV) (71 millió)

- hepatocellularis carcinoma (HCC)

2. - *Humán papillomavírusok* (HPV) (640 millió)

- cervicalis, anogenitalis, fej és nyak cc, szemölcsök stb.

- *Herpes vírusok*

- Epstein-Barr vírus (EBV) - Burkitt limfóma (120 000)

- Humán herpesvirus 8 (HHV8) - Kaposi szarkóma

- *Retrovírusok* - HTLV-I

- Humán T-sejtes leukémia

- *HIV-1 (indirekt?)*

- NHL, HL, KS

Helicobacter Pylori

- 1983. Campylobacter pylori
- Gram negatív pálcika
- Ureáz termelés - diagnosztikus teszt!
- Okozati összefüggés
 - chr. gastritis,
 - gyomorfekély,
 - **gyomorrák,**
 - gyomor MALT lymphoma
- Antibiotikus terapia és proton pumpa gátlók

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

Emberi daganatkeltő (onkogén) vírusok

- **Hepatitis B vírus (HBV)**
 - **hepatocellularis carcinoma (HCC)**
- **Hepatitis C vírus (HCV)**
 - **hepatocellularis carcinoma (HCC)**
- **Humán papillomavírusok (HPV)**
 - cervicalis, anogenitalis, fej és nyak cc, szemölcsök stb.
- **Herpes vírusok**
 - Epstein-Barr vírus (EBV) - Burkitt limfóma
 - Humán herpesvirus 8 (HHV8) - Kaposi szarkóma
- **Retrovírusok - HTLV-I**
 - Human T-sejtes leukémia
- **HIV (indirekt?)**
 - NHL, HL, KS

HBV

- 257 millió krónikus HBV fertőzött
- A világ lakosságának 3,5%-a

WHO Global Hepatitis Report 2017

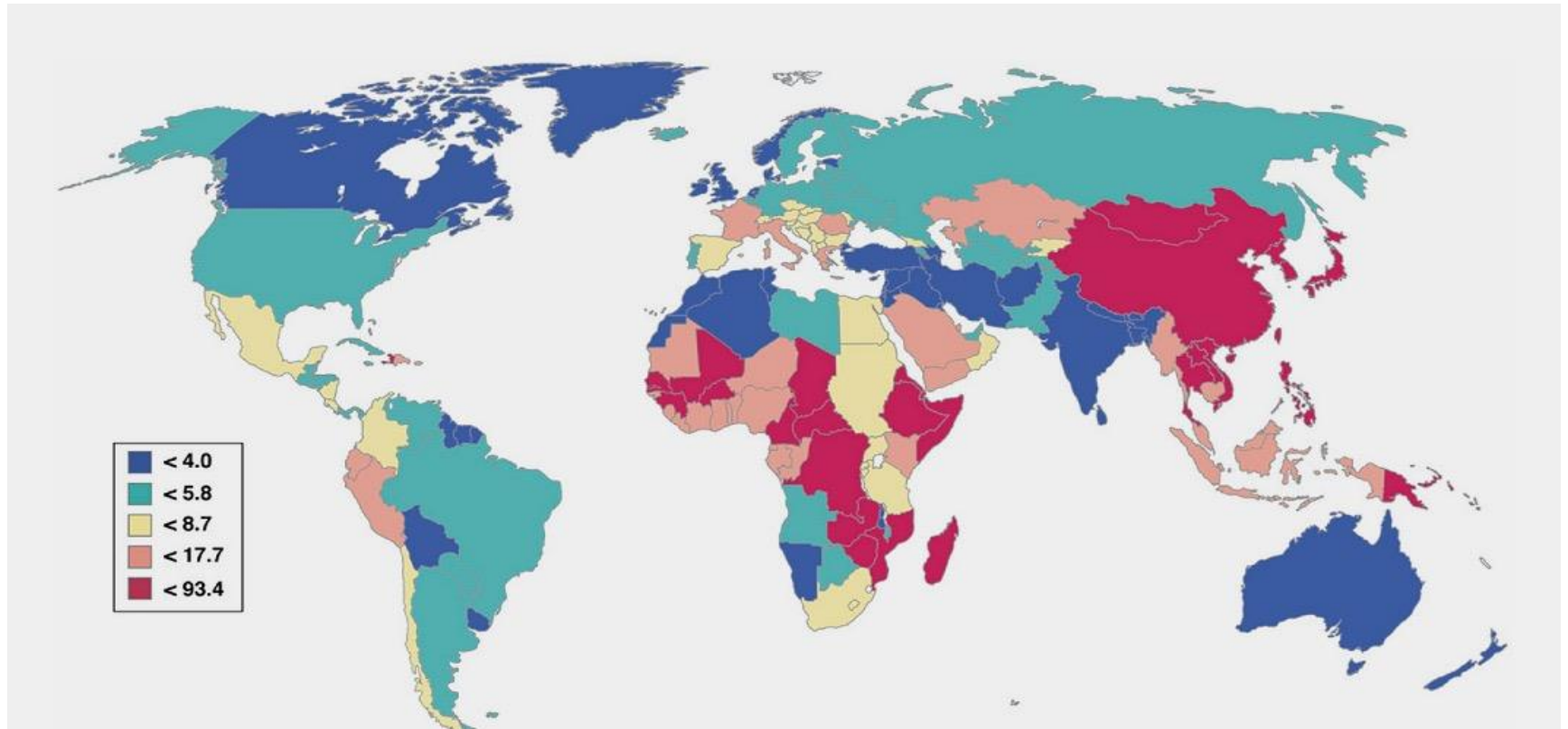


- **257 millió krónikus HBV fertőzött**
- **0,1%-6,2% között**
 - Távol-Kelet: 6,2%
 - Afrika: 6,1%
 - Kelet-Mediterráneum: 3,3%
 - Dél-Kelet Ázsia: 2,0%
 - Európa: 1,6%
 - Amerika: 0,7%

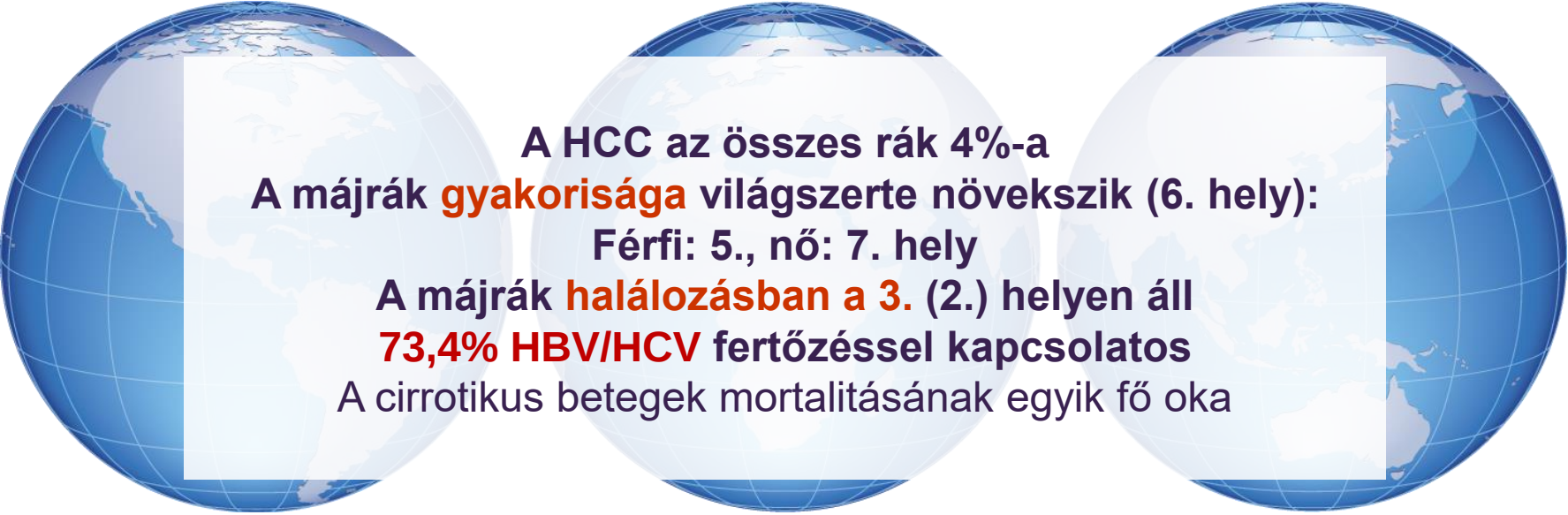
*WHO Global Hepatitis Report
2017*



HCC gyakoriság/100 000 fő



Az elsődleges májrák (hepatocellularis carcinoma, HCC)



A HCC az összes rák 4%-a

A májrák **gyakorisága** világszerte növekszik (6. hely):

Férfi: 5., nő: 7. hely

A májrák **halálozásban a 3. (2.)** helyen áll

73,4% HBV/HCV fertőzéssel kapcsolatos

A cirrotikus betegek mortalitásának egyik fő oka

A májrák (hepatocellularis carcinoma, HCC)

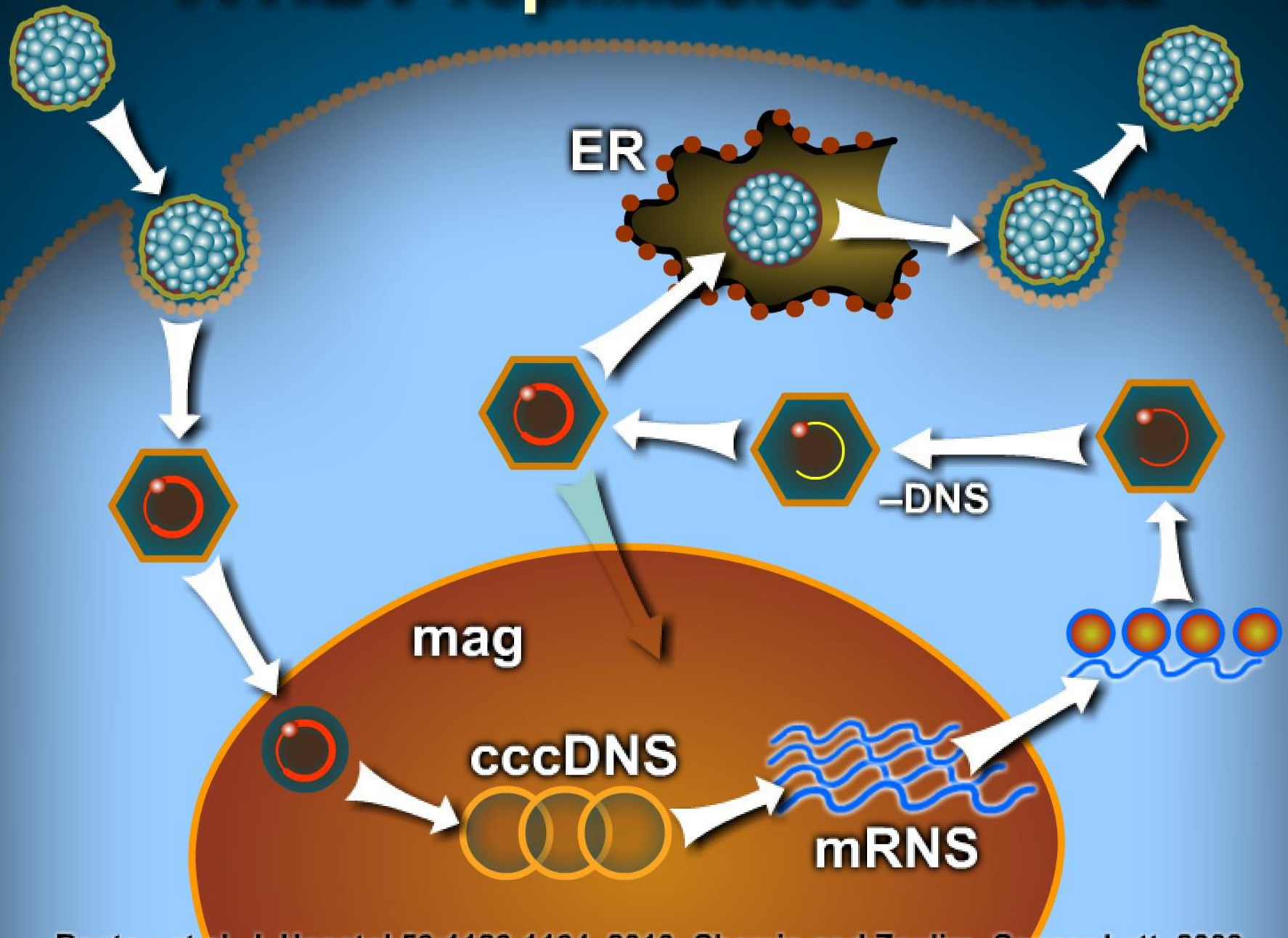


GLOBOCAN 2008 (IARC 2010) | Nordenstedt et al. *Dig.Liver Dis* 2010 42S:S206-214

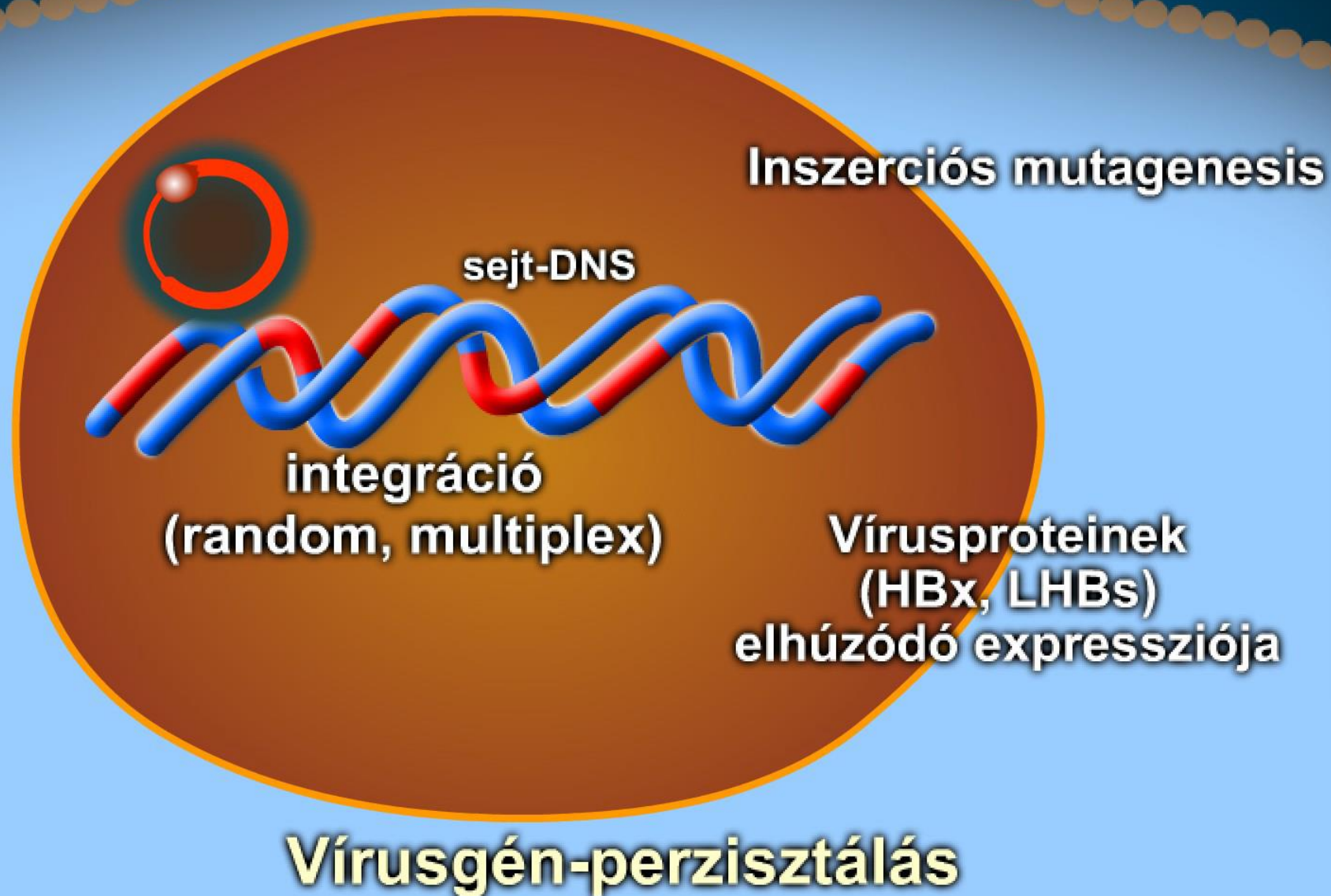
Cancer Res UK News and Res web site, Cancer Stats | <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats> | JAMA Oncol 2015. 505-527

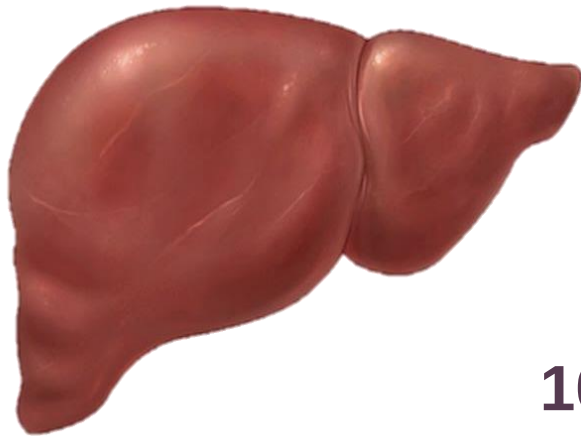
Globocan 2018

A HBV replikációs ciklusa

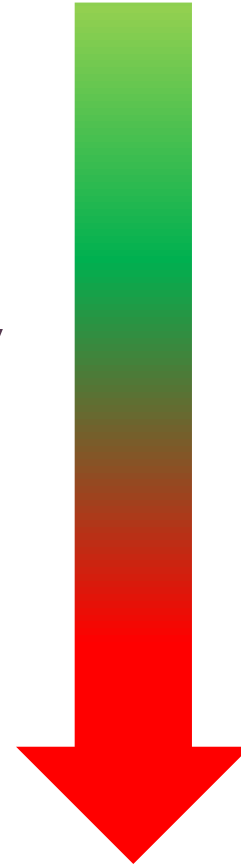


A HBV replikációs ciklusa





10-20 év



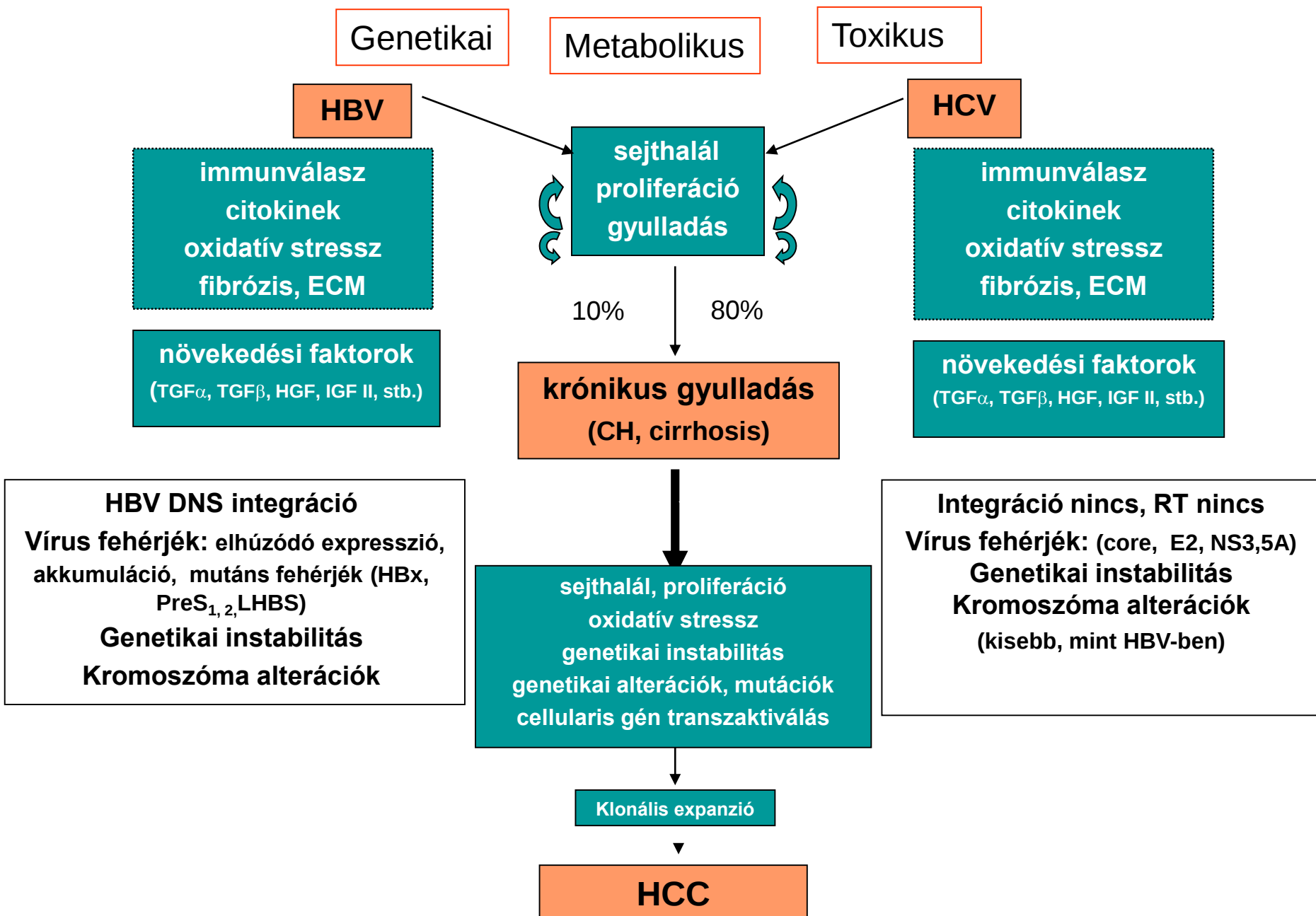
HBV

10%
krónikus
májgyulladás

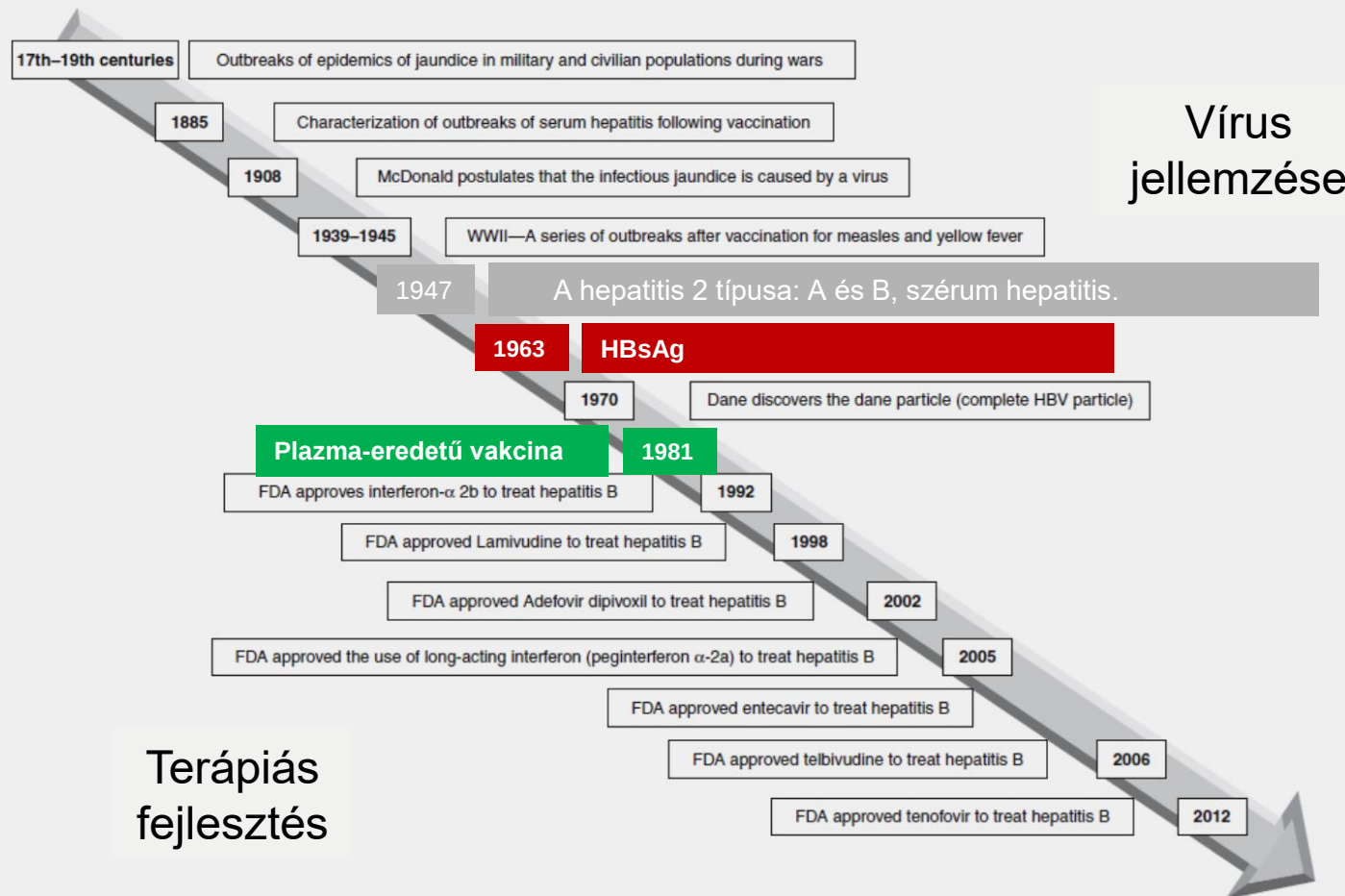
Májzsugor

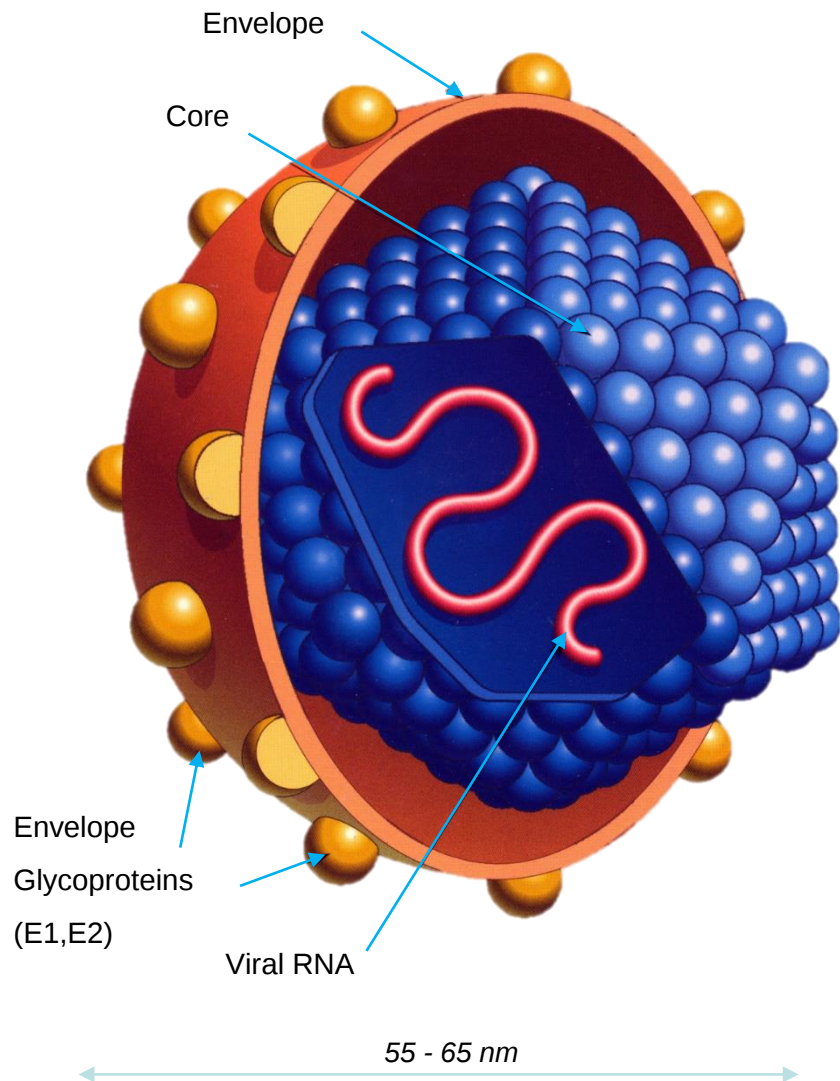
Májrák

A humán HCC pathomechanizmusa



Milestones in hepatitis B virus (HBV) research and treatment





Hepatitis C vírus (HCV)

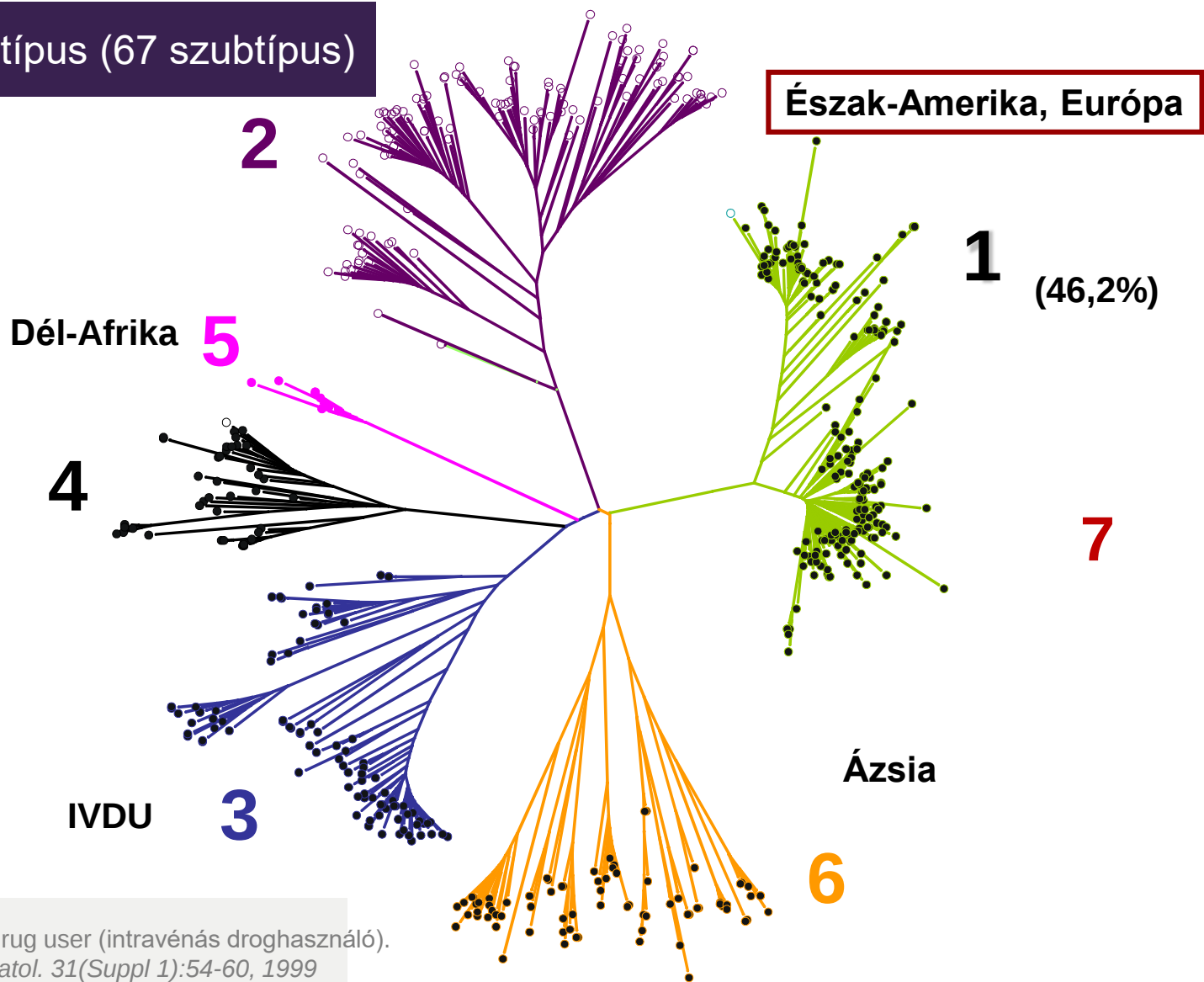
Hepacivirus

Flaviviridae

ssRNS

Nagy genomikai variabilitás
(7 genotípus, 67+20 szubtípus)

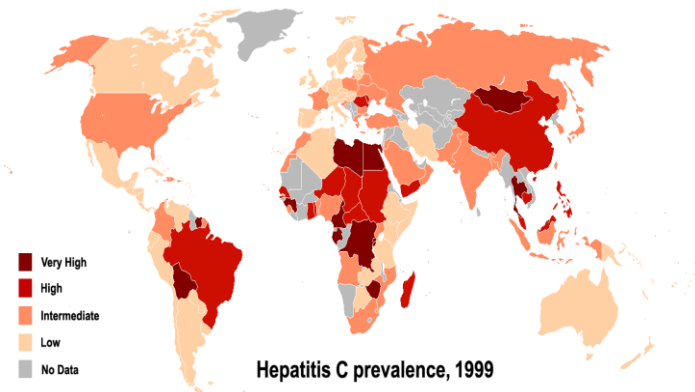
7 HCV genotípus (67 szubtípus)



IVDU=intravenous drug user (intravénás droghasználó).
Simmonds P. J Hepatol. 31(Suppl 1):54-60, 1999
Murphy et al. J.Clin.Microbiol. 53:967-972, 2015

A HCV-fertőzés és HCV genotípusok előfordulási gyakorisága világszerte

Krónikus fertőzés: **71** millió, a világ lakosságának **1%-a**



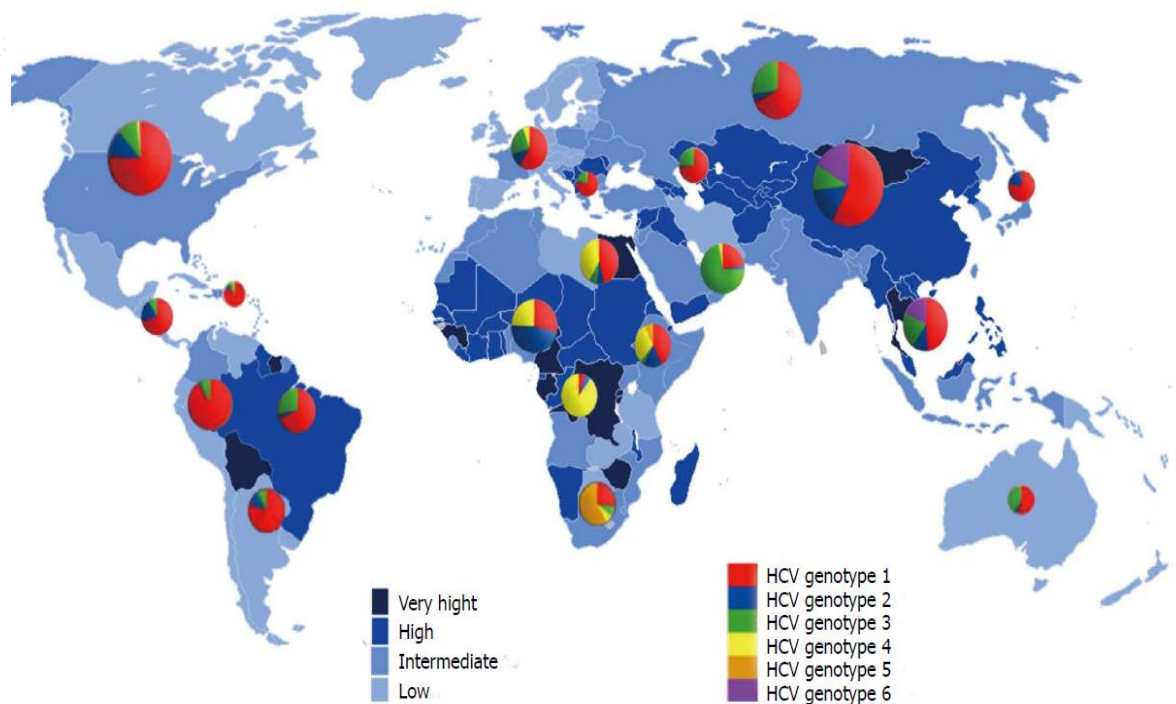
Legmagasabb: Egyiptom
(14,7%)

Közép-Kelet-Európa

- **Alacsony (0,2-1,0%):** Cseh, Albánia, Horvátország, **Magyarország**
- **Közepes (1,4%):** Lengyelország, Bulgária
- **Magas (2,3-3,3%):** Ukrajna, **Románia**

WHO Global Hepatitis Report 2017

Daw et al. WJV 5: 170-182, 2016



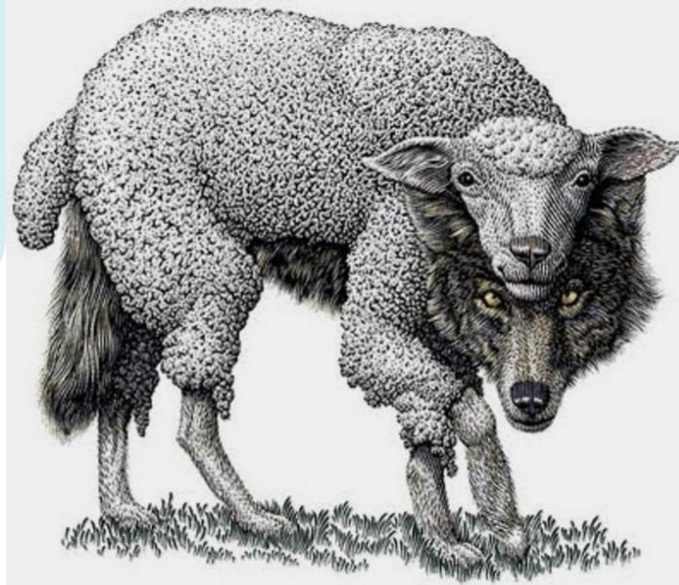
A HCV-prevalencia és -incidencia Magyarországon

(nincs pontos adat)

- **HCV-prevalencia (?)**
- A HCV-fertőzött betegek előfordulási gyakorisága
 - - teljes népesség 0,5-0,7%
 - - egészségügyi dolgozók kb. **1 %**
 - - speciális betegcsoportoknál
 - fogvatartottak: 4,0%
 - intravénás droghasználók: 30-40%
 -
- **HCV-incidencia**
- *5-700 újonnan felfedezett beteg/év*
-

HCV: Báránybőrbe bújt farkas

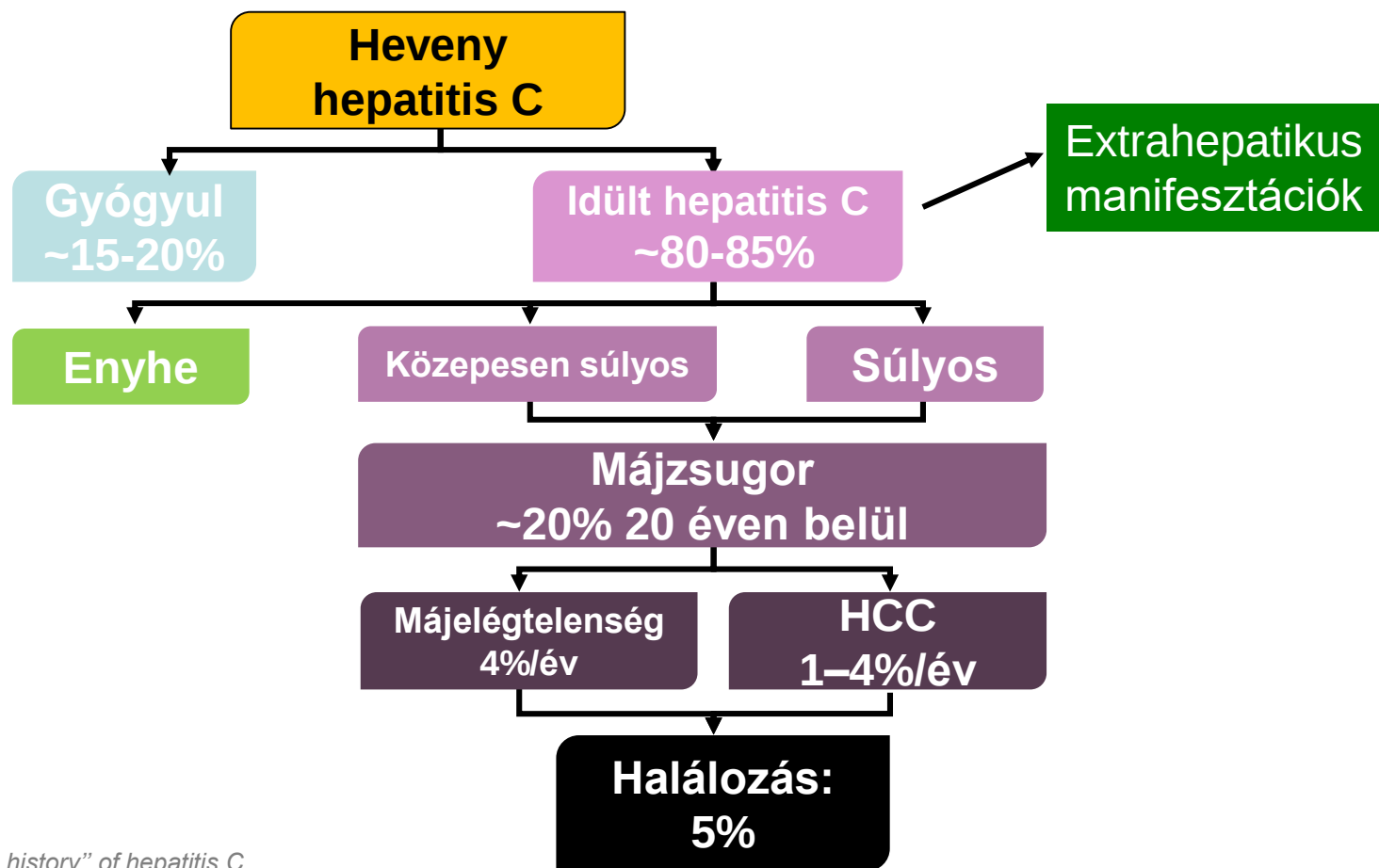
- Enyhébb és hosszabb ideig tartó lefolyás (15-30 év)
- Átvitel: transzfúzióval, fertőzött eszközökkel
- szexuálisan (ritkán)
- perinatálisan (ritkán)



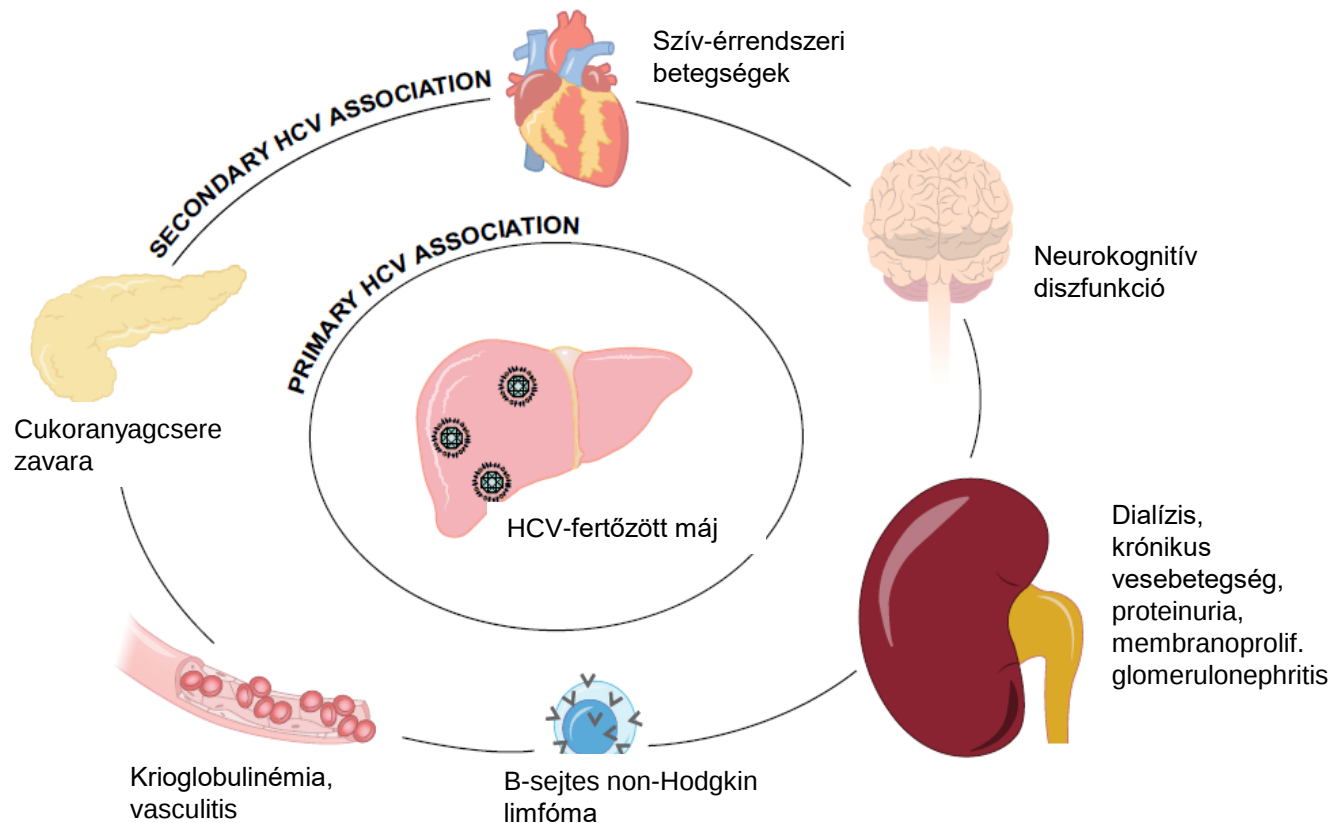
- 71 millió fertőzött
- 80% krónikus formába való átmenet
- Nincs védőoltás

HCV-fertőzés:

A progresszió természetes lefolyása az életveszélyes szövődményekig



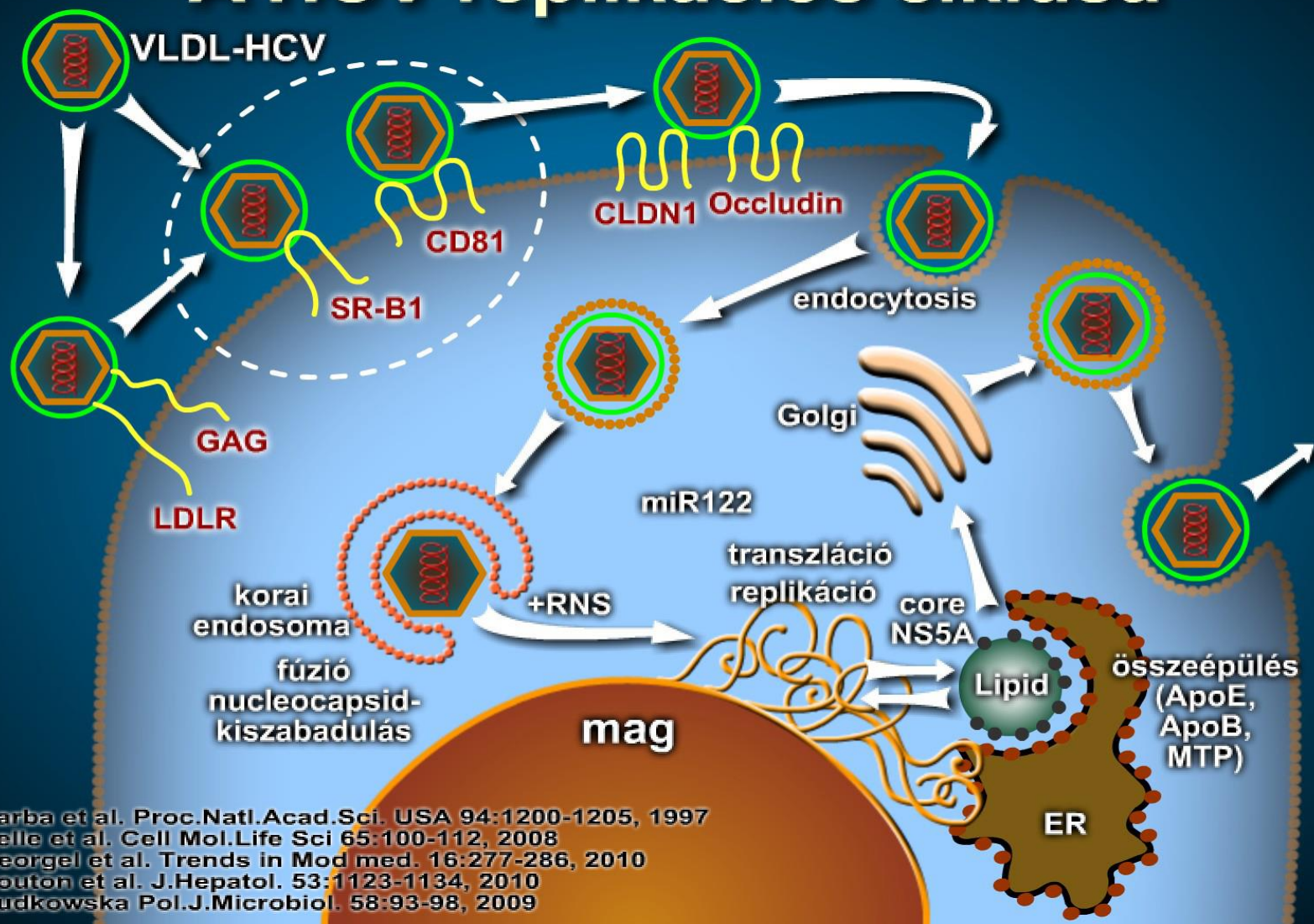
A krónikus hepatitis C májon kívüli manifesztációi



Hepatitis C vírus (HCV)

- A világ lakosságának kb. **1%-a** fertőzött [70 millió]
- Krónikussá válik a fertőzöttek **80%-ában**
- Progresszív fibrózis – cirrózis a betegek 10-20%-ában
- **Hepatocellularis carcinoma** a krónikusan fertőzöttek **1-5%-ában**
 - Együtt ható erősítő tényezők:
 - *HBV, HIV, alkohol, nem-alkoholos zsírmáj*
- A HCV felelős
 - a cirrotikus betegek 27%-áért
 - az elsődleges májrákos betegek 25%-áért

A HCV replikációs ciklusa



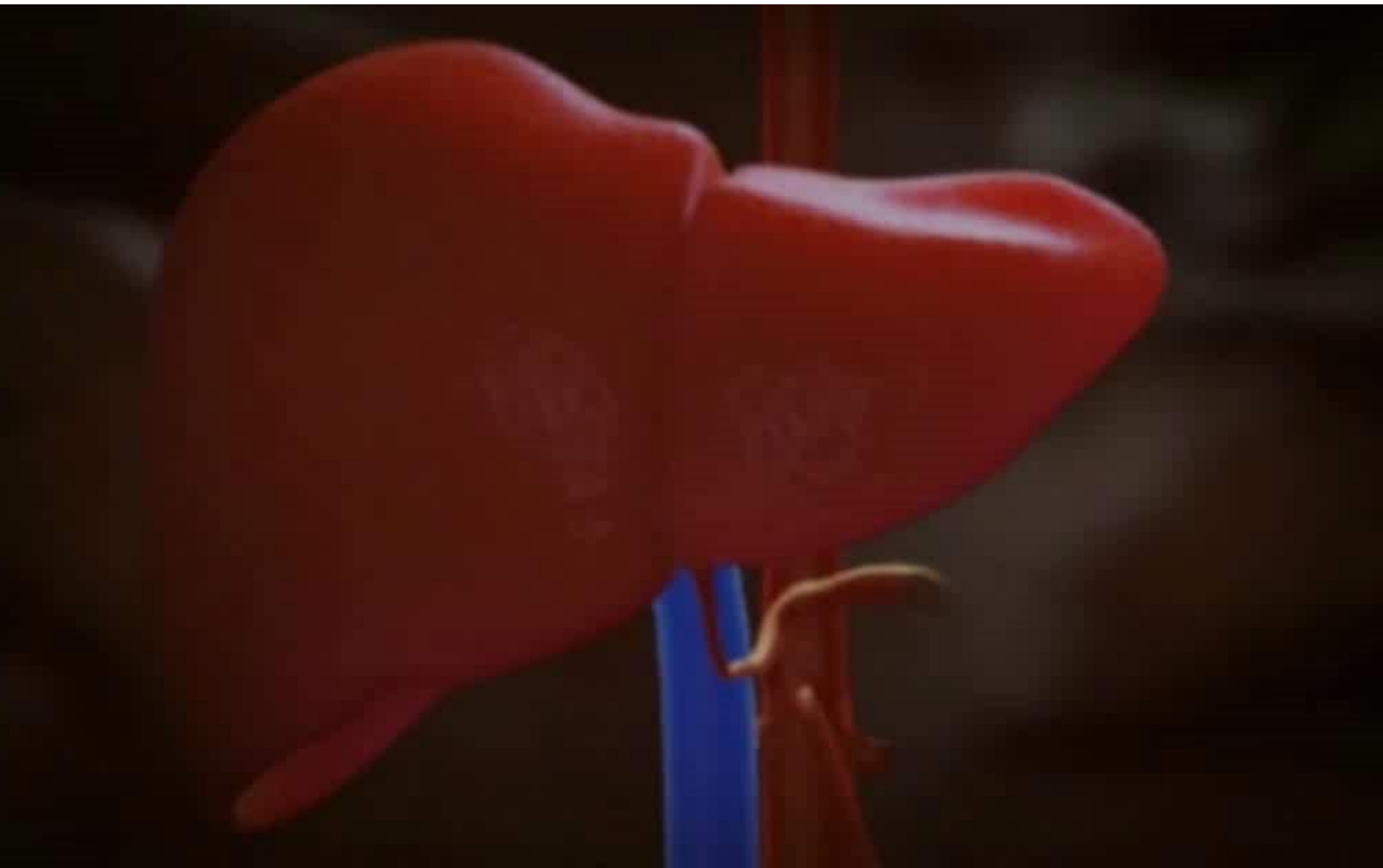
Barba et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 94:1200-1205, 1997
 Helle et al. Cell Mol.Life Sci 65:100-112, 2008
 Georgel et al. Trends in Mod med. 16:277-286, 2010
 Routon et al. J.Hepatol. 53:1123-1134, 2010
 Budkowska Pol.J.Microbiol. 58:93-98, 2009

Célkeresztben a hepatitis C vírus replikációs ciklusa

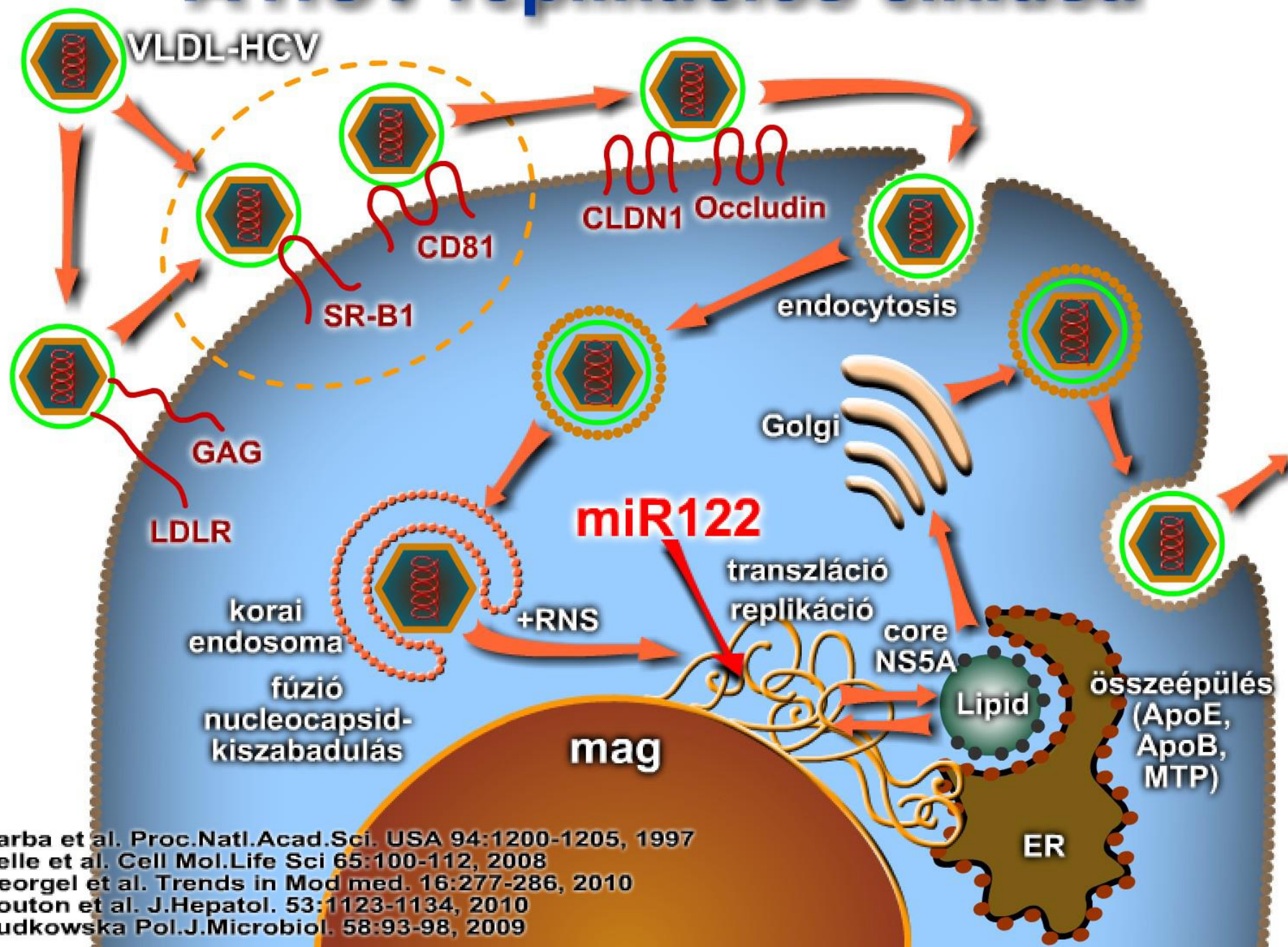
A vírusreplikációs gépezet és lehetséges beavatkozási pontjai

Prof. Schaff Zsuzsa előadásában





A HCV replikációs ciklusa



Barba et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 94:1200-1205, 1997

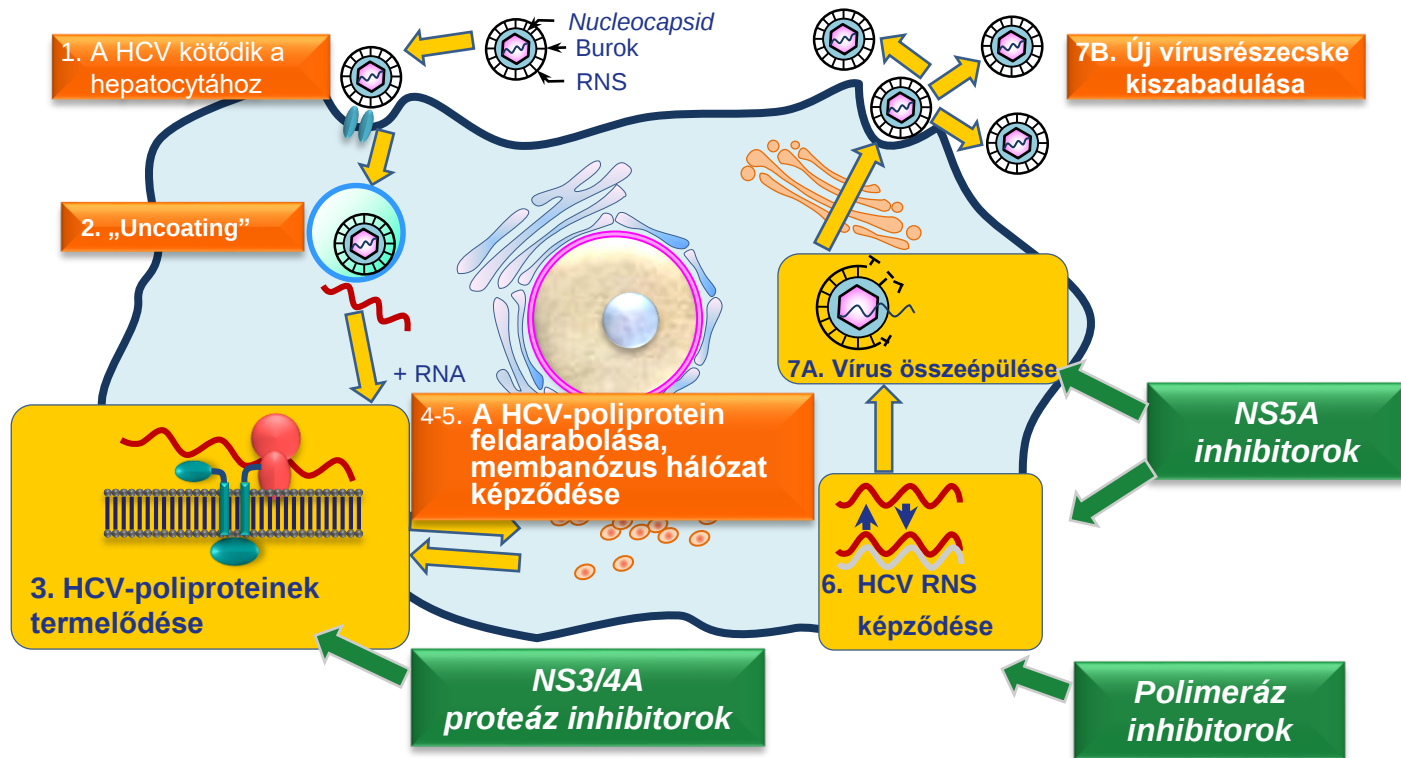
Helle et al. Cell Mol.Life Sci 65:100-112, 2008

Georgel et al. Trends in Mod med. 16:277-286, 2010

Routon et al. J.Hepatol. 53:1123-1134, 2010

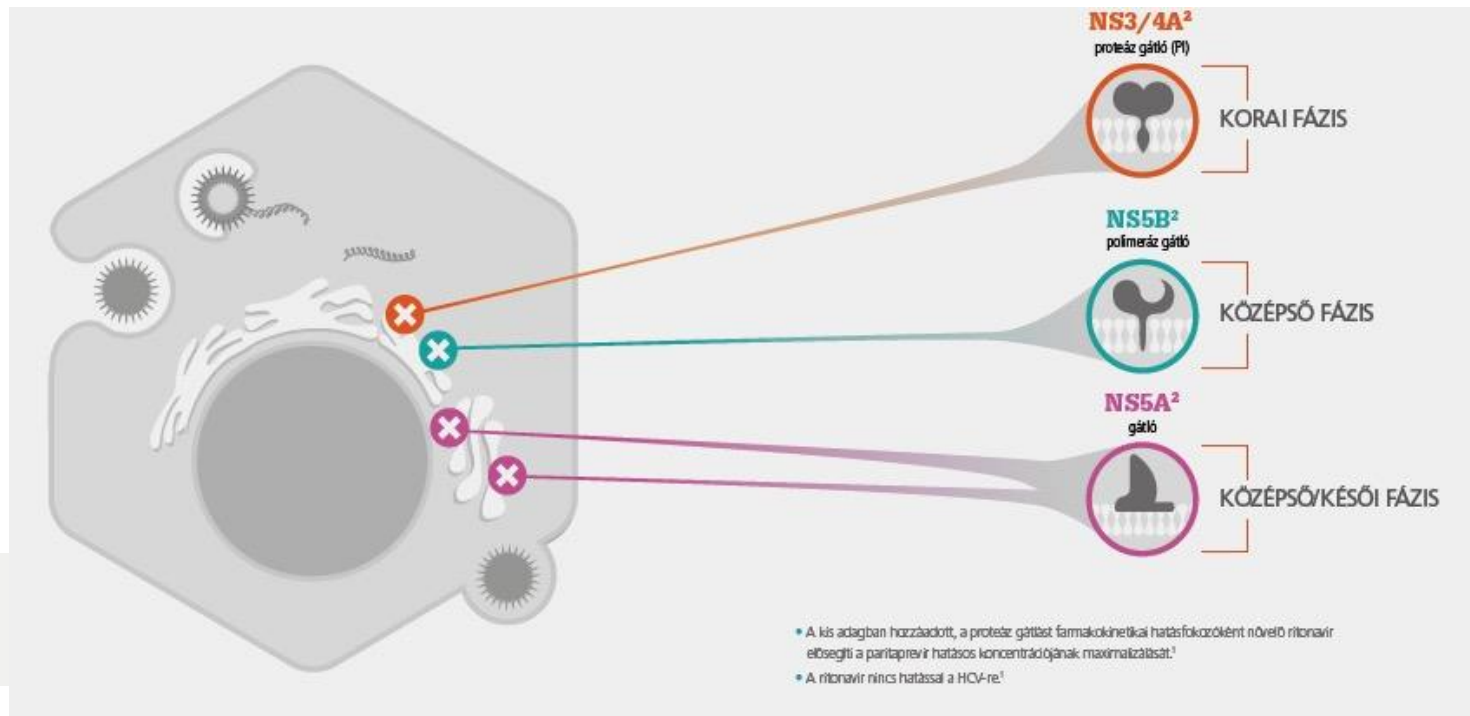
Budkowska Pol.J.Microbiol. 58:93-98, 2009

A HCV replikációs ciklusa

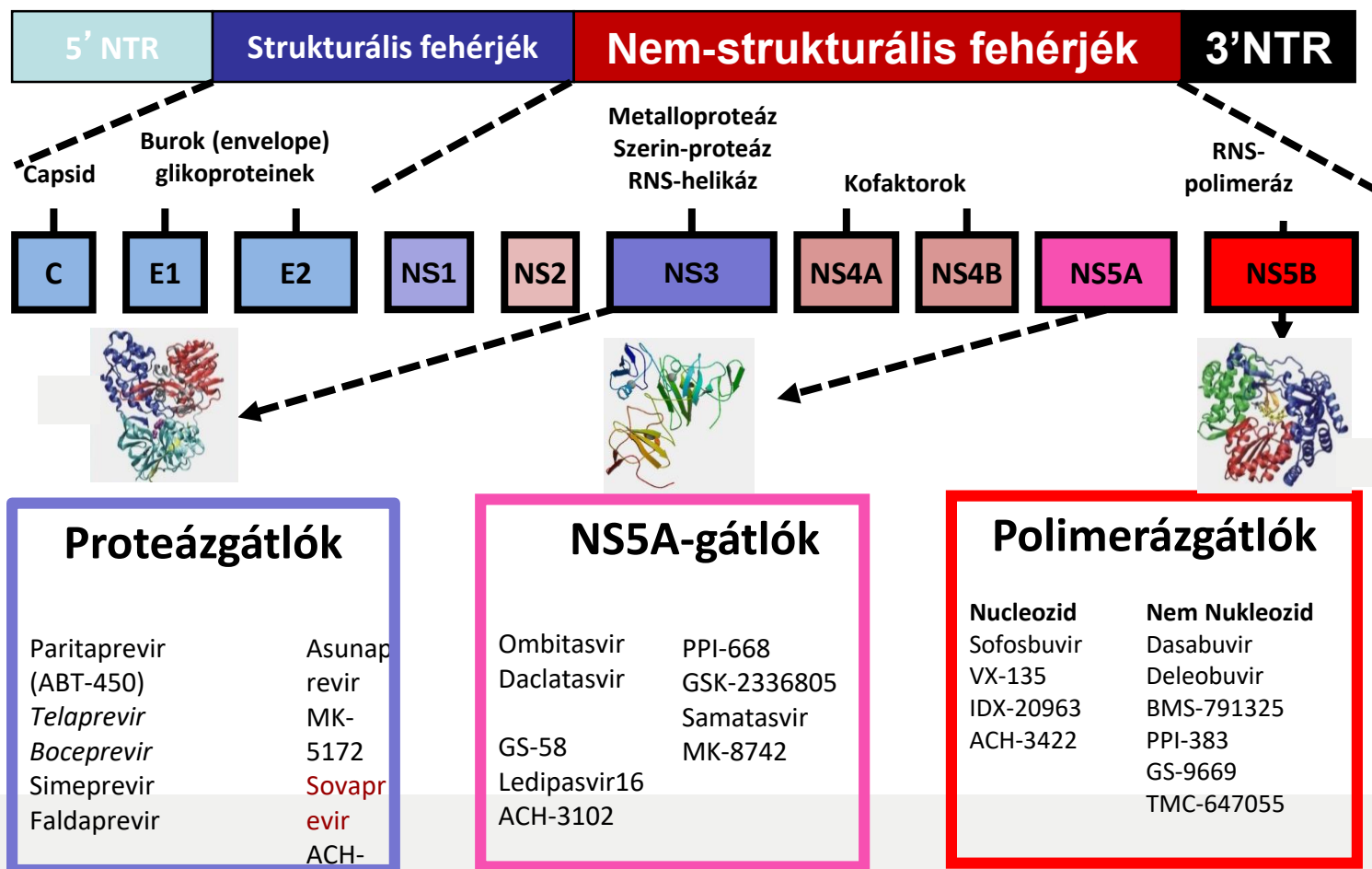


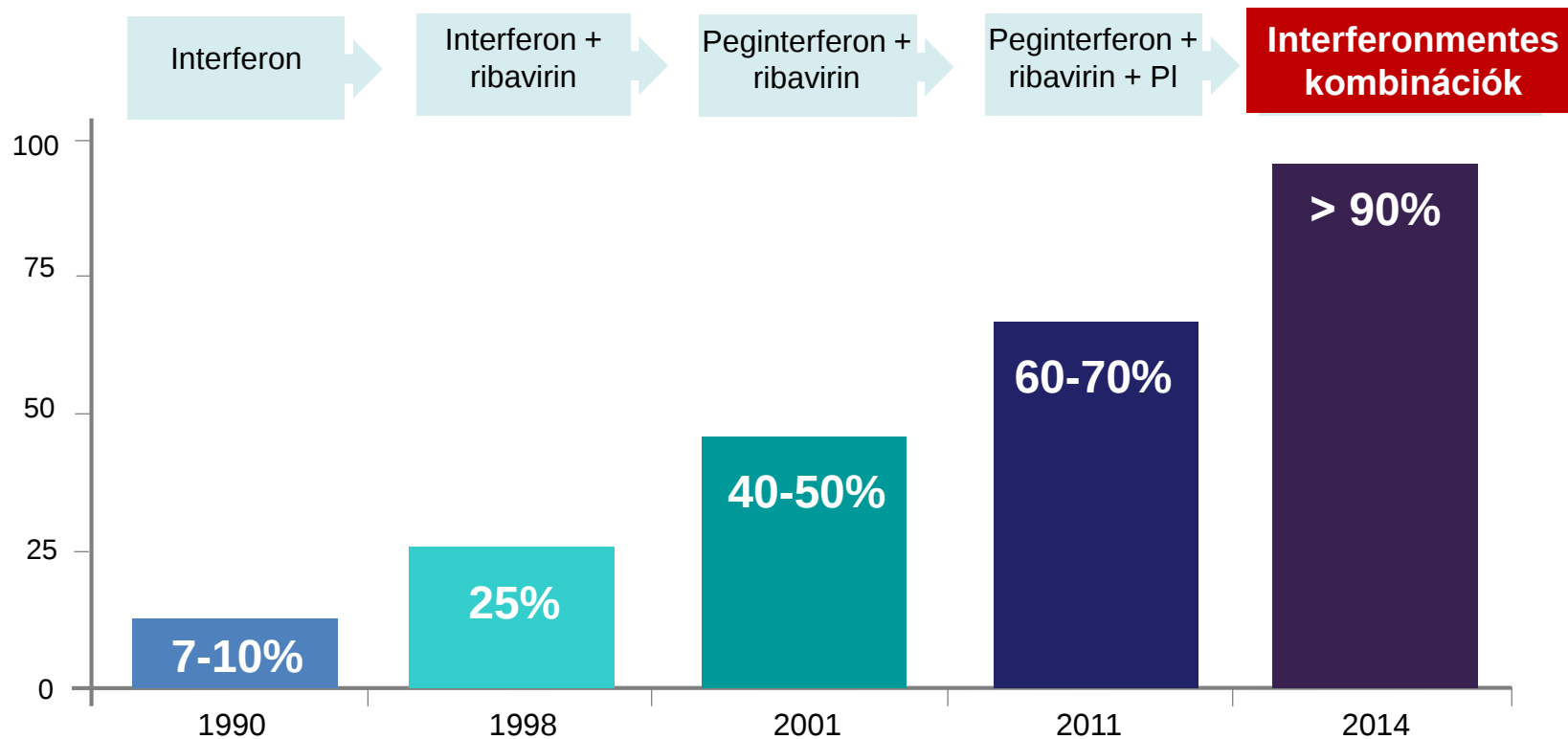
A HCV-ellenes antivirális szerek hatásmechanizmusa

- Eltérő hatásmechanizmusú és rezisztenciaprofilú, **direkt hatású antivirális szerek (DAA)**, melyek a HCV vírus életciklusát több lépcsőben támadják.



Direkt hatású antivirális szerek (DAA-k)





Webster et al. Lancet 385(9973):1124-1135, 2015 alapján

A vírus - indukált humán HCC pathomechanizmusa

Genetikai

Metabolikus

Toxikus

HCV

sejthalál
proliferáció
gyulladás

immunválasz
citokinek
oxidatív stressz
fibrózis, ECM

- HCV-Cirrhosis: HCC évi 7%-ban
- HCV-cirrhosis: 15 év alatt HCC 90%
- HCC 30-40 év alatt
- CH-C metabolikus betegség (steatosis)
- Inzulin rezisztencia és CH-C
- Fibrózis és metabolikus zavar

80%

**krónikus gyulladás
(CH, fibrózis, cirrhosis)
steatosis**

növekedési faktorok
(TGF α , TGF β , HGF, IGF II, stb.)

HCV és hepatokarcinogenezis

Indirekt? (gyulladás)

Direkt? (vírus fehérjék)

sejthalál, proliferáció
oxidatív stressz
genetikai instabilitás
genetikai alterációk, mutációk
cellularis gén transzaktiválás

(Integráció nincs, RT nincs)
Vírus fehérjék: (core, E2, NS3,5A)
Genetikai instabilitás
Kromoszóma alterációk
(kisebb, mint HBV-ben)

Klonális expansió

HCC

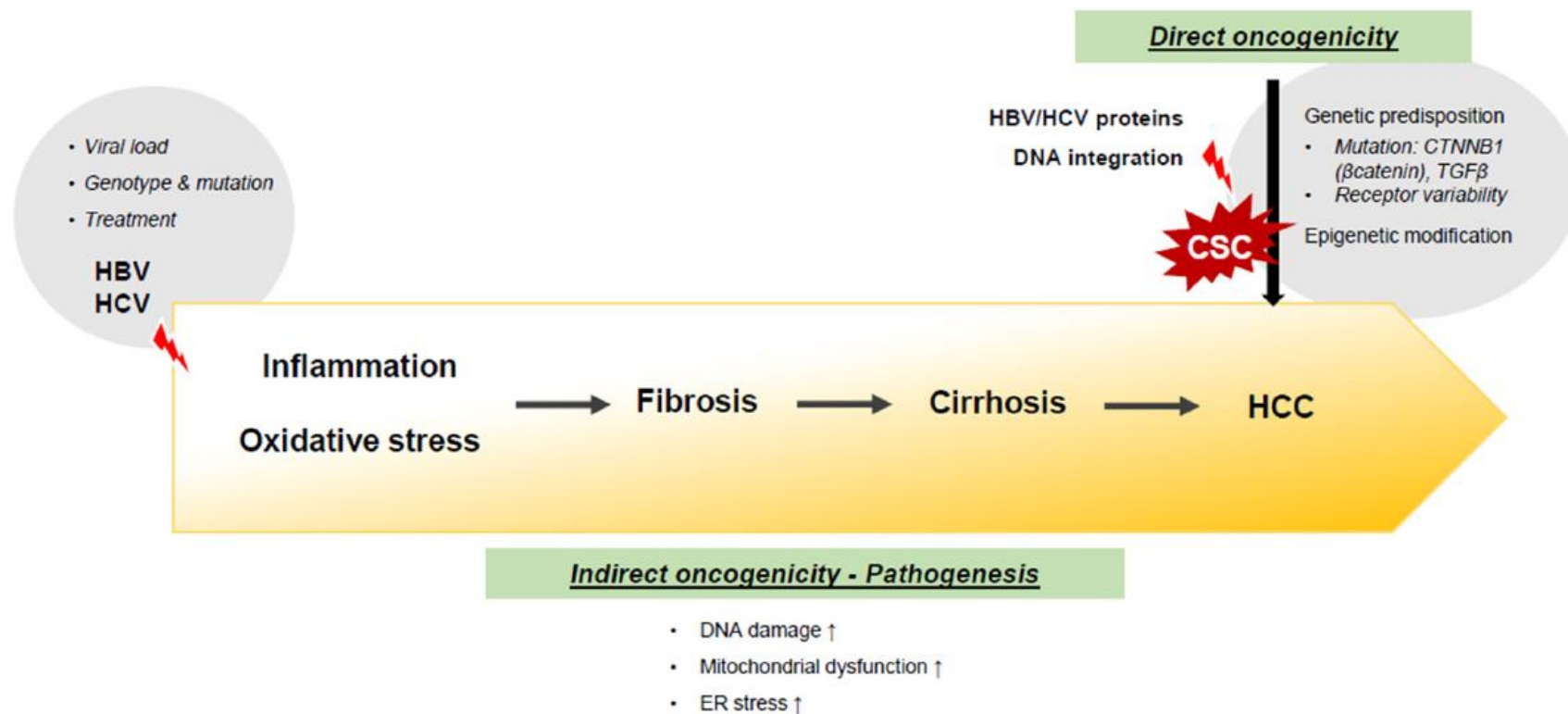
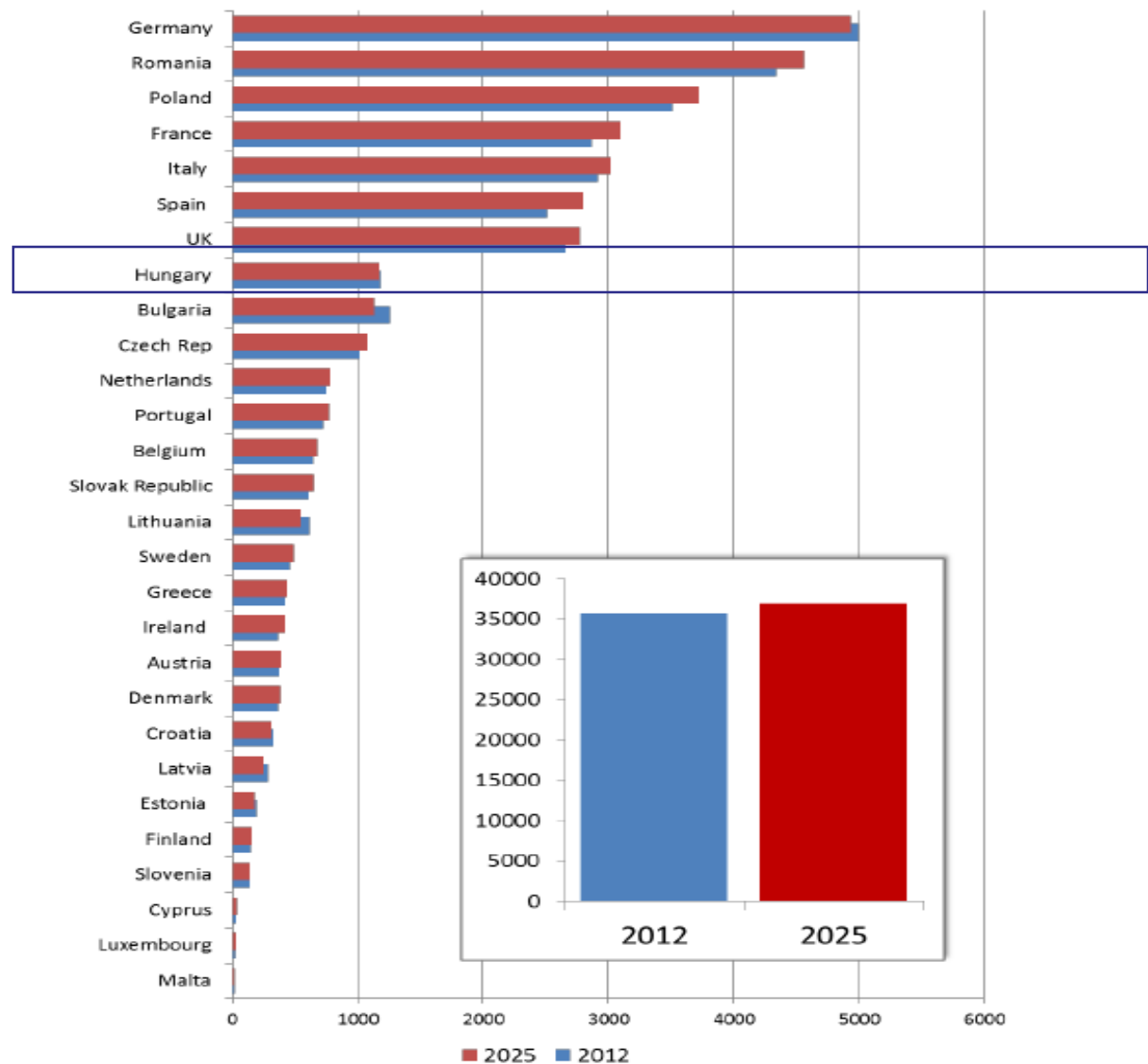


Figure 1. The oncogenicity of viral hepatitis in the development of hepatocellular carcinoma. HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; TGF: transforming growth factor; HCC: hepatocellular carcinoma; ER: endoplasmic reticulum

Méhnyakrák incidencia

European Commission. Cancer Screening in the European Union Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. 2017.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2nd_reportimplementation_en.pdf

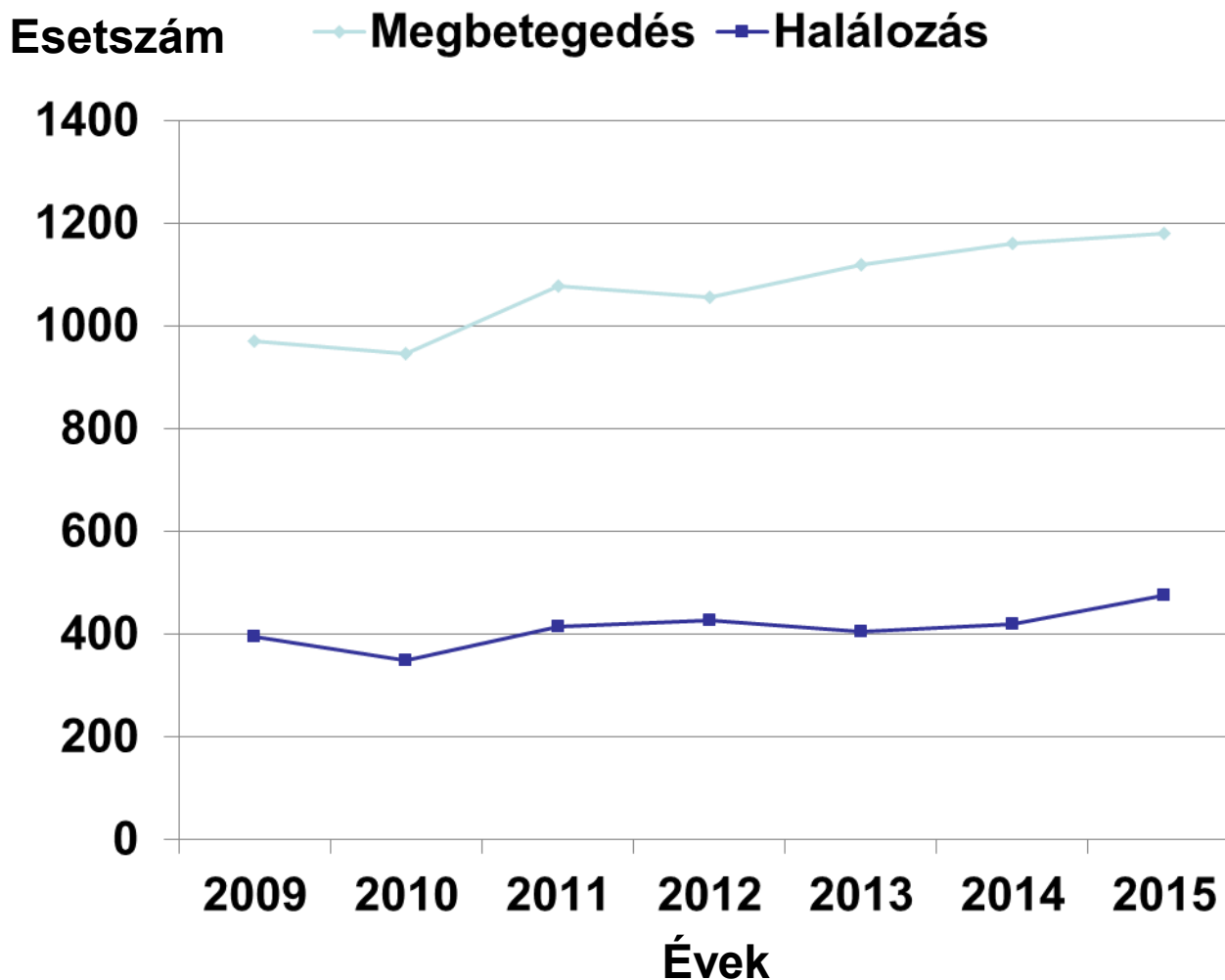
Figure 1.4.2. Estimated number of new cervical cancers in women in the EU countries in 2025 compared to 2012. (Population forecasts were extracted from the *United Nations, World Population prospects, the 2012 revision*)



Source: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 22/March/2016.

Méhnyakrák: évenkénti megbetegedés és halálozás

Nemzeti Rákregiszter, 2017

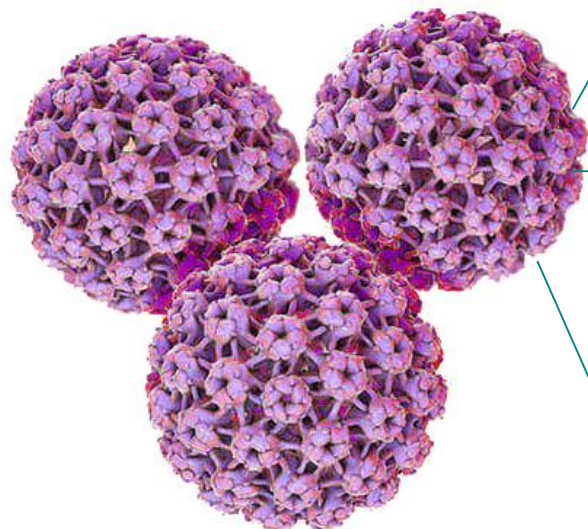


Szentirmay Z, Kásler M, Veleczki Zs, Orv. Hetil., 2017,
158:1213-1221

Human papilloma vírus (HPV)

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

Milyen gyakori a HPV fertőzés?



Az összes rákos megbetegedés kb. 6%-át a HPV okozza⁷

A HPV-vel összefüggő rákokat 90%-ban az alábbi típusok okozzák⁴:

HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, illetve 35 –ös típusok

A leggyakrabban betegséget okozó típusok ellen oltással lehet védekezni!

Nemi szervi szemölcsök kb. 90%-át az alábbi típusok okozzák⁵:

HPV 6, 11 –es típusok

4. WHO Fact Sheets: Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Hozzáférés ideje: 2019. 08.22

5. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015) <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html> Hozzáférés ideje: 2019.05.15.

7. Kásler M. A humán papillóma vírus okozta megbetegedések, megelőzésük lehetőségei és ennek népegészségügyi jelentősége. Orvosi Hetilap, Supplementum, 2012. december

8. Gardasil9 alkalmazási előírás www.ogyei.gov.hu

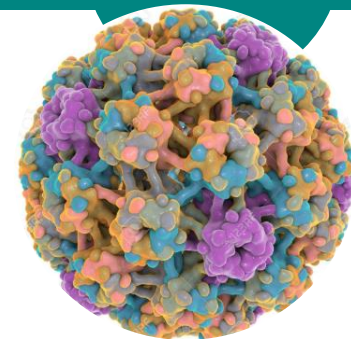
Milyen gyakori a HPV fertőzés?



Élete során a szexuálisan aktív férfiak és nők

80%-a

fertőződik HPV-vel⁶



A fertőzés **sokszor tünetmentes**, így az érintettek többsége nem is tudja, hogy fertőzött, így **könnyen terjeszthetik** a vírust³

A már kialakult HPV fertőzést nem tudjuk kezelni³

3. Sexually Transmitted Diseases (STDs). Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm> Hozzáférés ideje: 2019.08.22.

6. CDC Reasons to get vaccinated <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccine/six-reasons.html> Hozzáférés ideje: 2019.08.22.

A HPV okozza...

- az összes rákos megbetegedés kb. 6%-át ¹
- **(95%-ban az alábbi típusok²⁾:**

HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58,
illetve 35 –ös típusok

- **Nemi szervi szemölcsök kb. 90%-át³**

HPV 6, 11 –es típusok



A leggyakrabban betegséget okozó típusok ellen oltással lehet védekezni!

1. Kásler M. A humán papillóma vírus okozta megbetegedések, megelőzésük lehetőségei és ennek népegészségügyi előnyei.

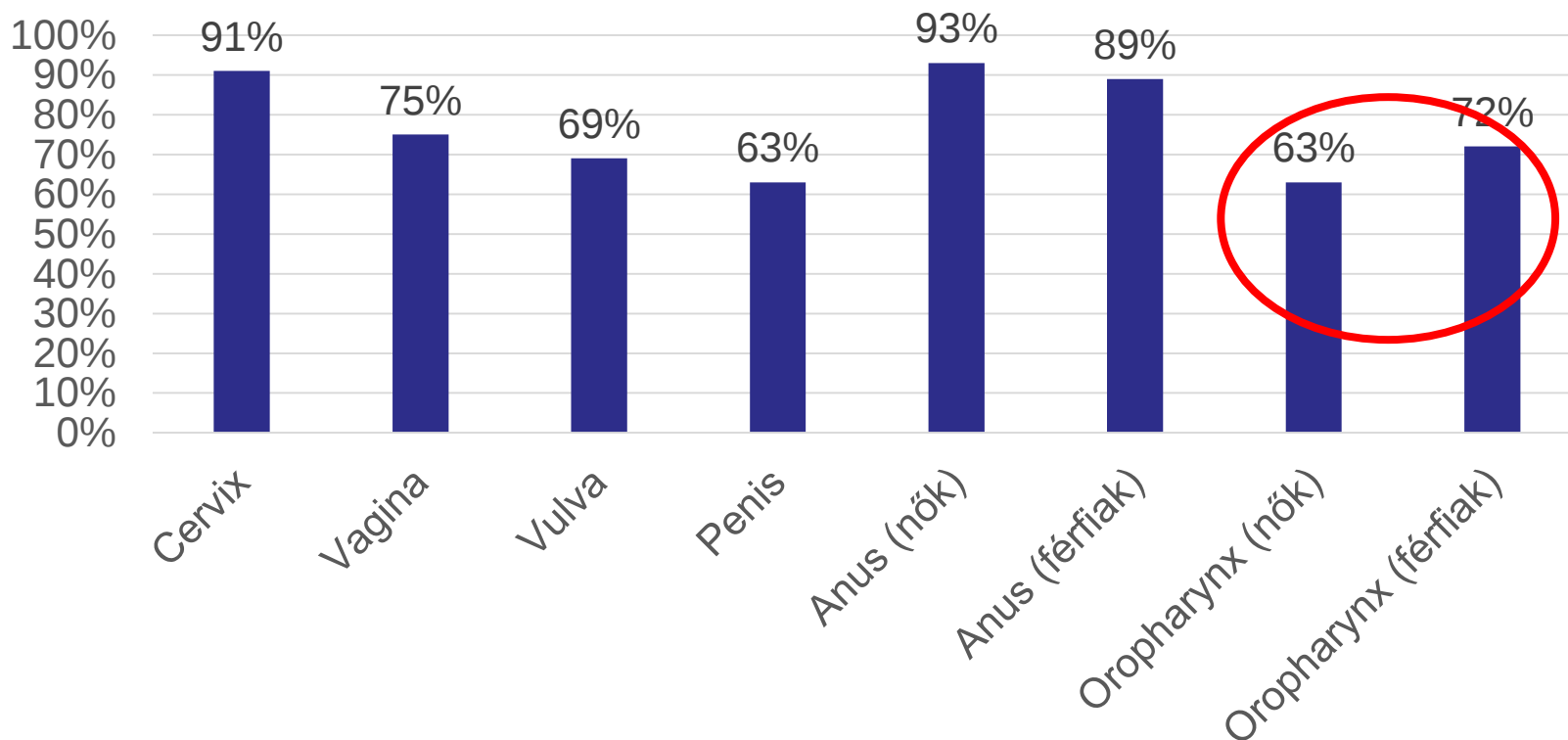
Orvosi Hetilap Supplementum, 2012. december

2. Munoz et. al NEJM 2003;348:518-27

3. Joura EA. CMI 2016;22:S125

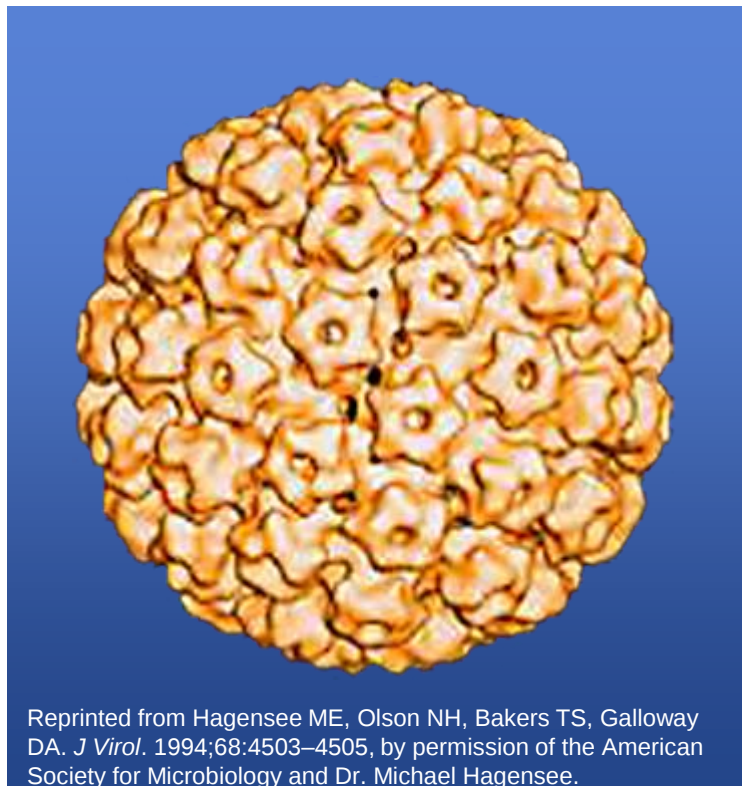
HPV fertőzéshez társult daganatok

a lehetséges összefüggés százalékos mértéke



Human Papilloma Vírus (HPV)

Kettős szálú, burok nélküli
DNS vírus¹

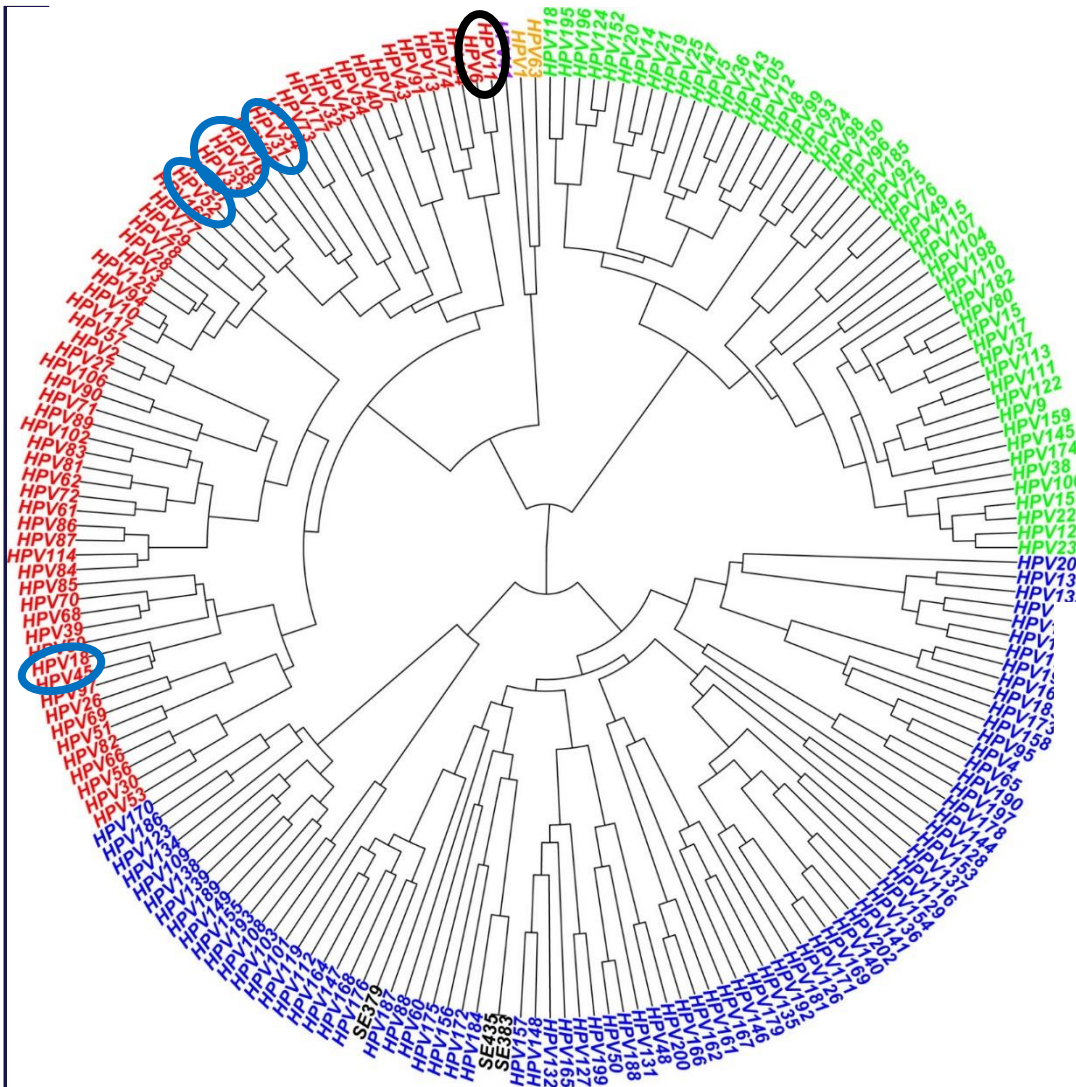


- >100 típust identifikáltak
- ~30–40 anogenitalis^{2,3}
 - ~15–20 rosszindulatú tu
 - HPV 16 és HPV 18 , mely a méhnyakrák többségének kialakulásáért felelős világszerte
 - Jóindulatú tumorok
 - HPV 6 és 11 a leggyakrabban asszociált a külső anogenitális szemölcsökkel

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.

HPV típusok

- 198 human papillomavirust azonosítottak
- kb. 40 típus okoz anogenitális fertőzést
- Onkogenitás alapján high risk (HR) és low-risk (LR) típusok ismertek
- 12 típus HR
- A természetes fertőzés nem hoz létre immunitást a reinfekcióval szemben



HPV típusok csoportosítása és karcinogenitása

Species	Types							
α5	26	51	69	82				
α6	30	53	56	66				
α7	18	39	45	59	68	70	85	97
α9	16	31	33	35	52	58	67	
α11	34	73						

Adapted from IARC [1].

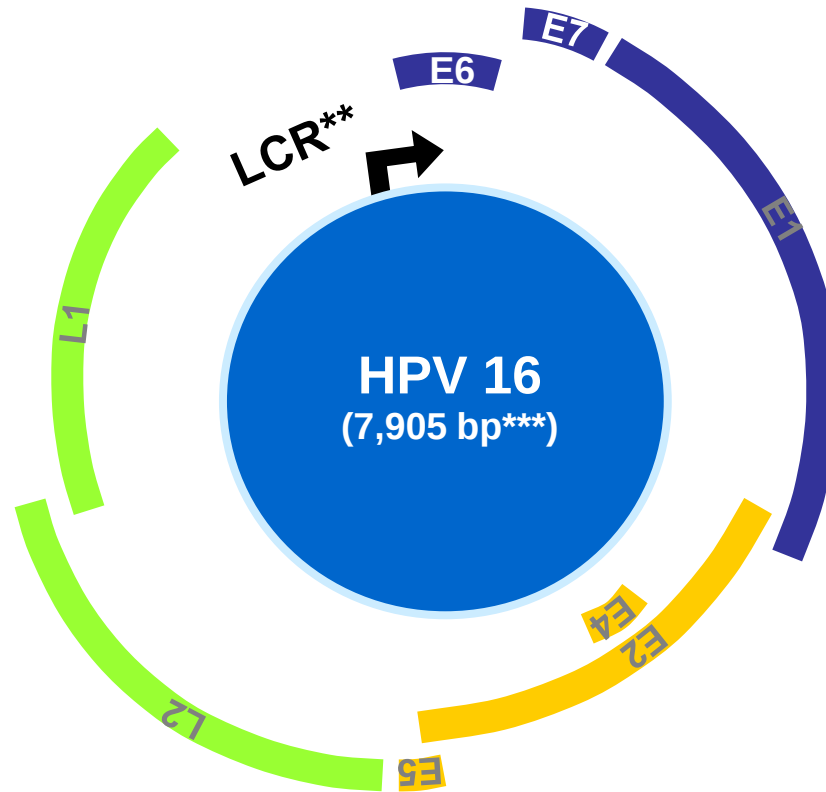
Group 1 carcinogens.

Group 2A carcinogens.

Group 2B carcinogens.

Phylogenetic analogy with carcinogenic types.

Papilloma vírus genome szerkezete^{*,1}



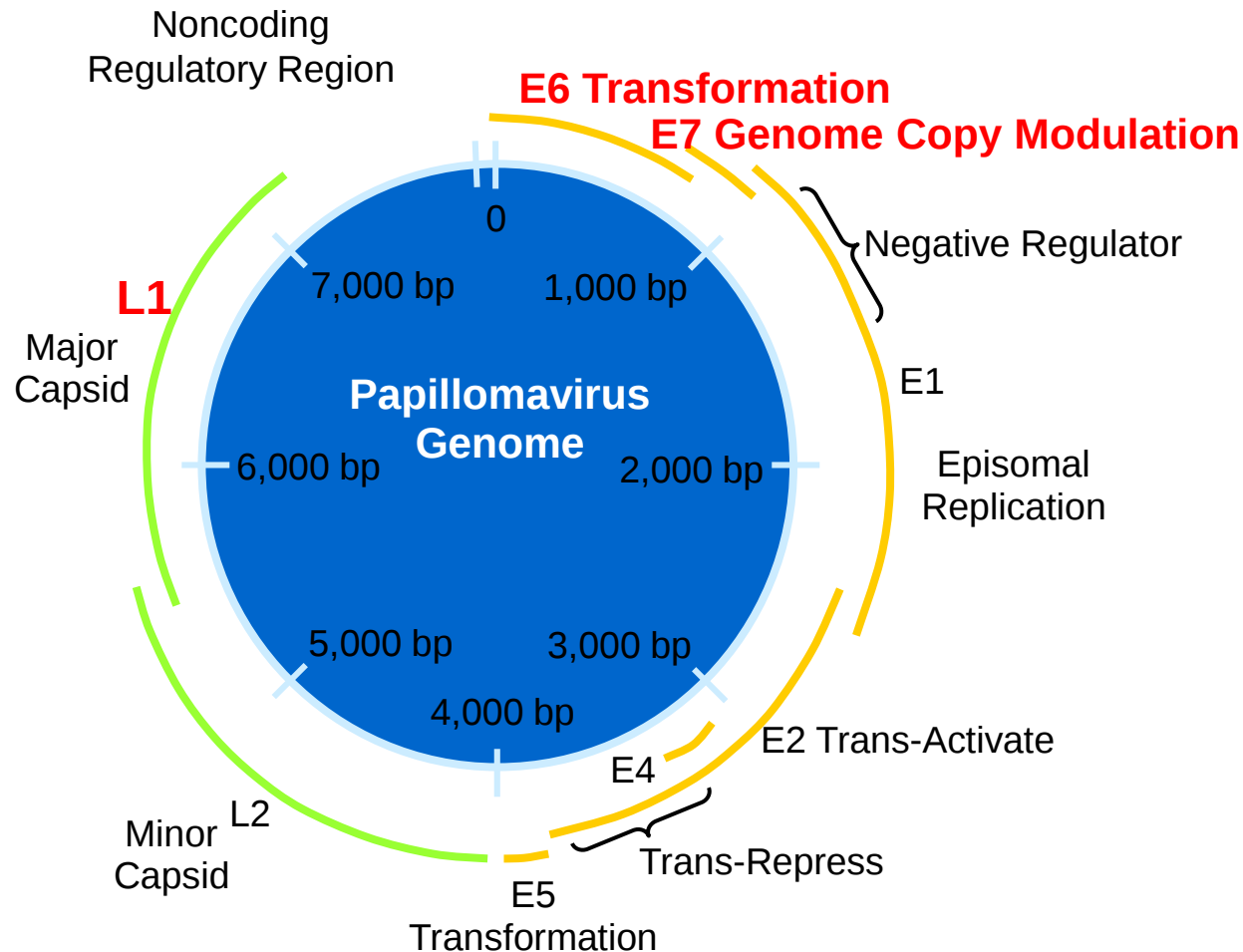
*Bars represent open reading frames.

**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*,¹

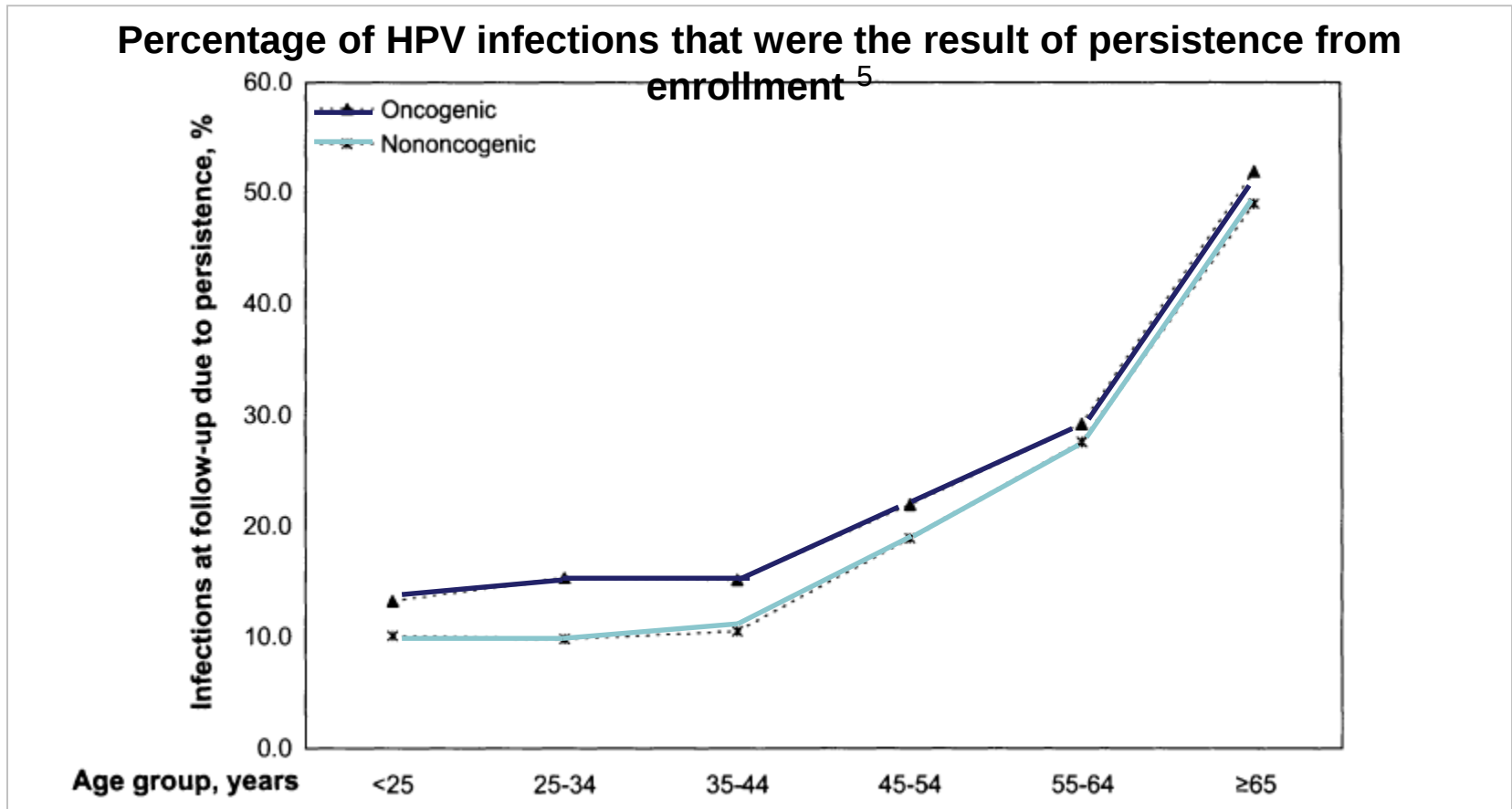


*Bars represent open reading frames. E = early region; L = late region; bp = base pair

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

HPV clearance felnőtt nőknél

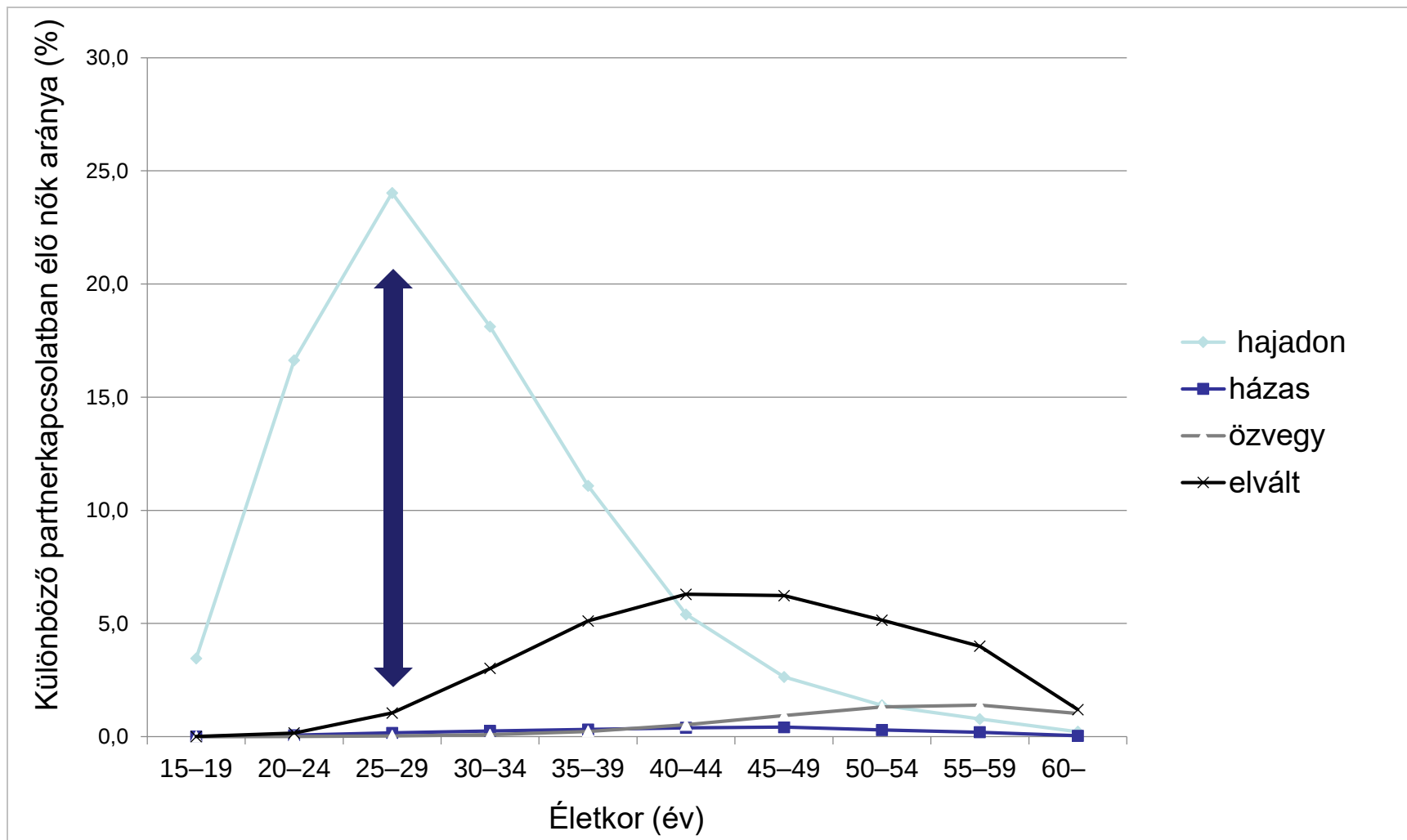
- Szexuálisan aktív nők 80%-a élete során átesik a HPV fertőzésen ¹⁻³
- Az akvirált HPV fertőzések 75%-a HR onkogén HPV fertőzés ⁴



1. Brown DR et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005;191(2):182–92.; 2. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 1997;102(5A):3–8.; 3. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancerburden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31: 3–13.; 4. Peto J et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. Br J Cancer 2004;91(5):942–53.
5. Castle PE et al. A Prospective Study of Age Trends in Cervical Human Papillomavirus Acquisition and Persistence in Guanacaste, Costa Rica. Journal of Infectious Diseases, Vol. 191, No. 11 (Jun. 1, 2005), pp. 1808-1816.

HPV fertőzés felnőtt nőknél

Partnerkapcsolatok változása



HPV transzmisszió kéz és genitáliák között

Vizsgált populáció: 264 egyetemista a lány és partnere (18-24)

Cél: kéz és genitáliák közötti HPV átvitel jelentőségének megállapítása

Kéz és genitália mintákból HPV tipizálás történt (PCR)

eredmény:

HPV prevalenciája nagyobb a genitáliákon, mint a kézen

- 63% pénisz, 60% hüvely
- Kéz: 36% férfiaknál, 35% nőknél

Egyénen belül:

- a kézen található HPV típus jellemzően jelen van a genitáliákon férfiakban nőkben egyaránt

Partnerek közötti „HPV viszony”:

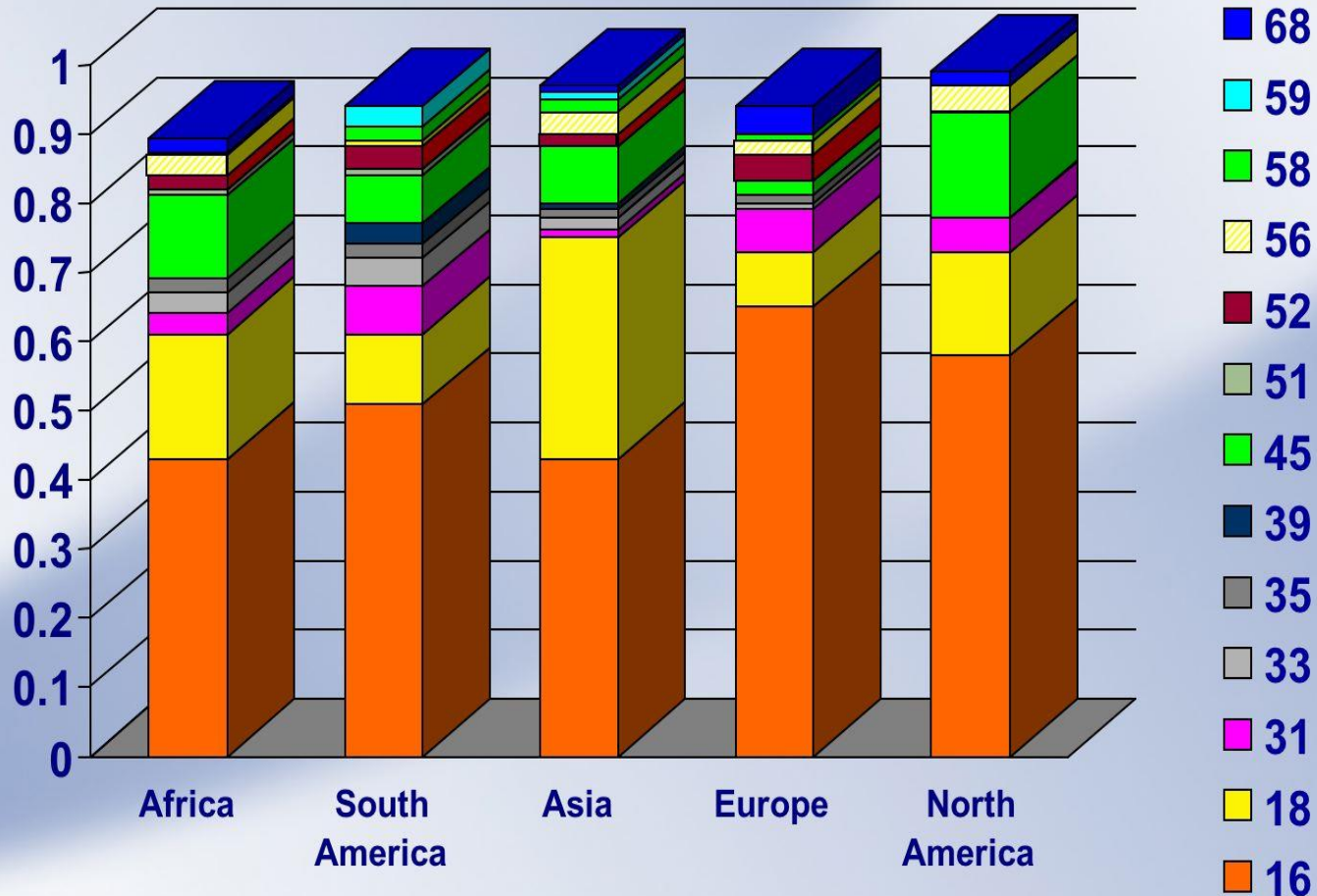
- Kéz pozitivitás összefügg a partner genitális pozitivitásával és a megjelenő HPVtípussal

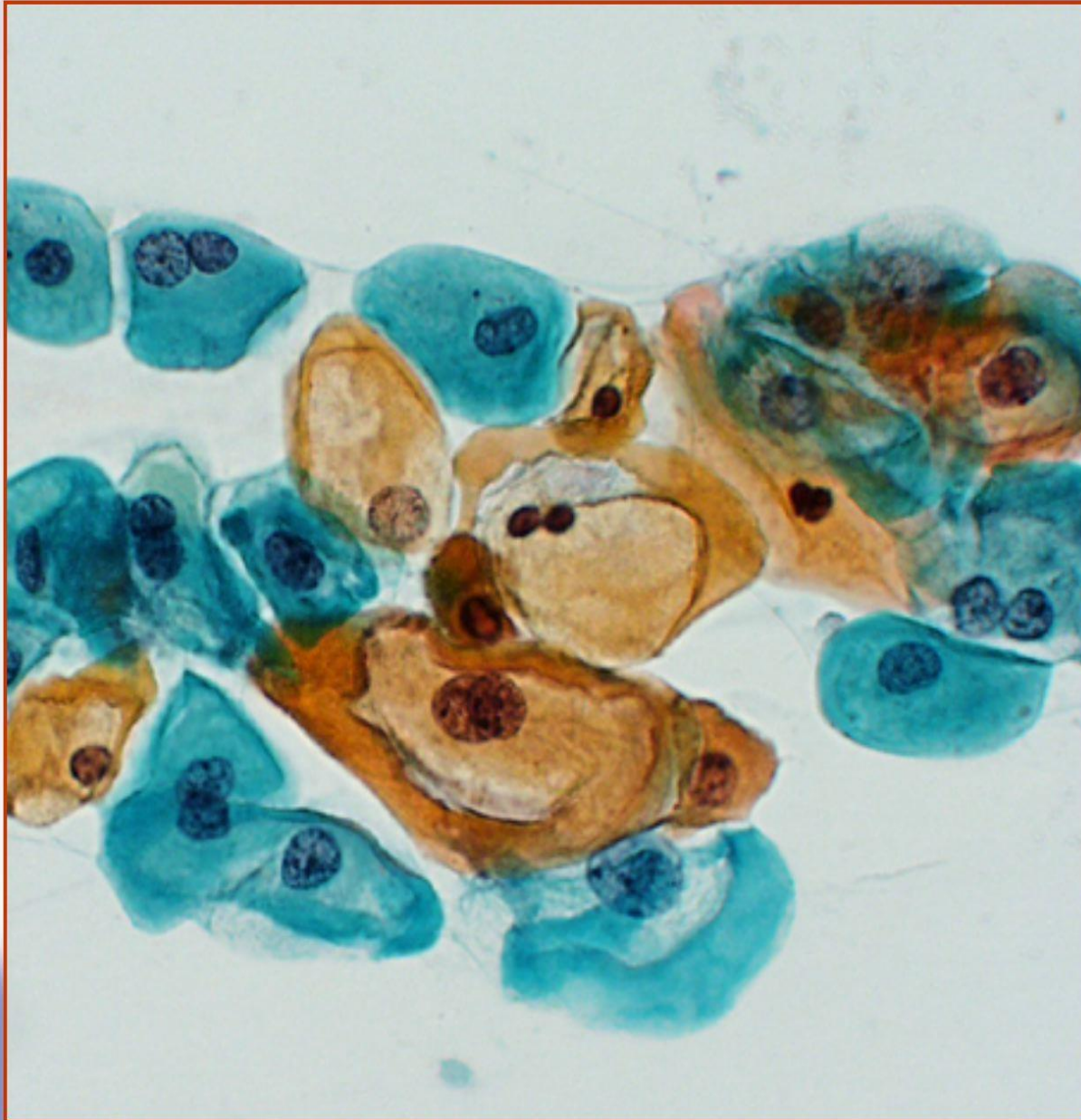
Következtetések:

- Kézről-kézre terjedés nem valószínű
- genitáliákról (saját és partner is) kézre terjedés jellemző
- kézről genitáliára történő átvitel csak kis mértékű.

HPV Types in Cervical Cancer by Region

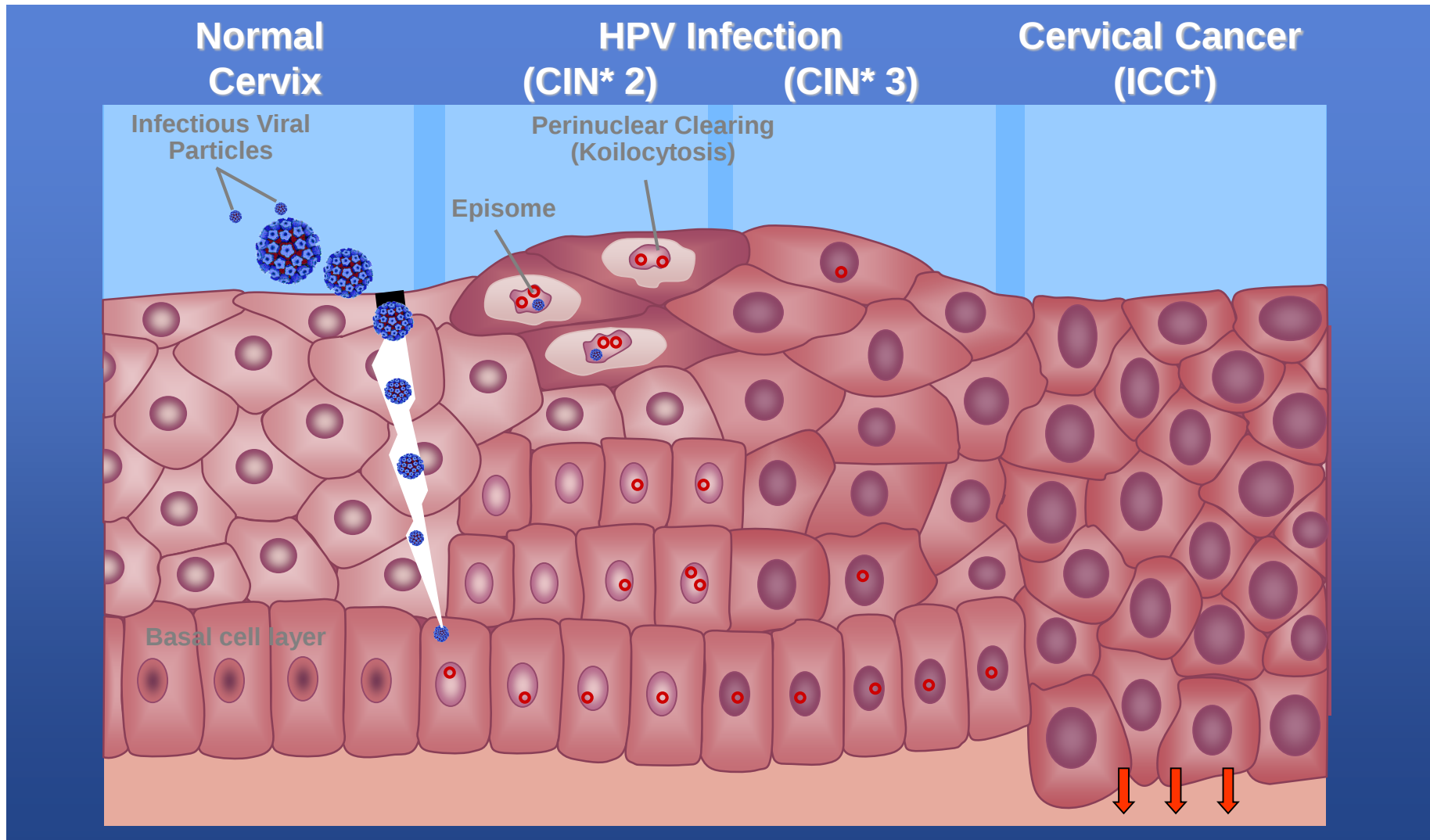
15 types are associated with cervical cancer





***HPV
Cytopathic
Effects
(LSIL)***

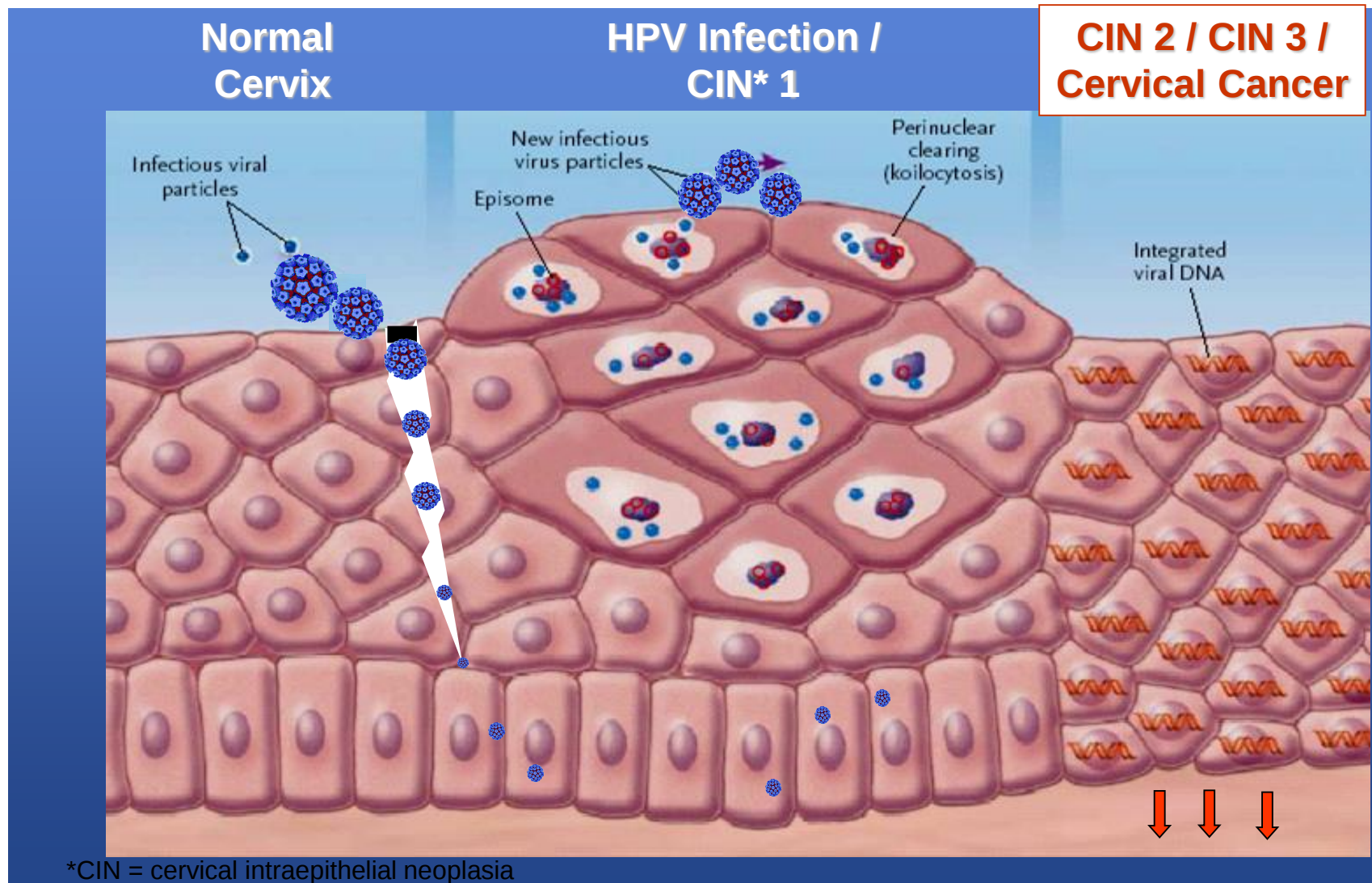
A HPV Infectio Biológiája: „High-Grade Léziók”^{1–3}



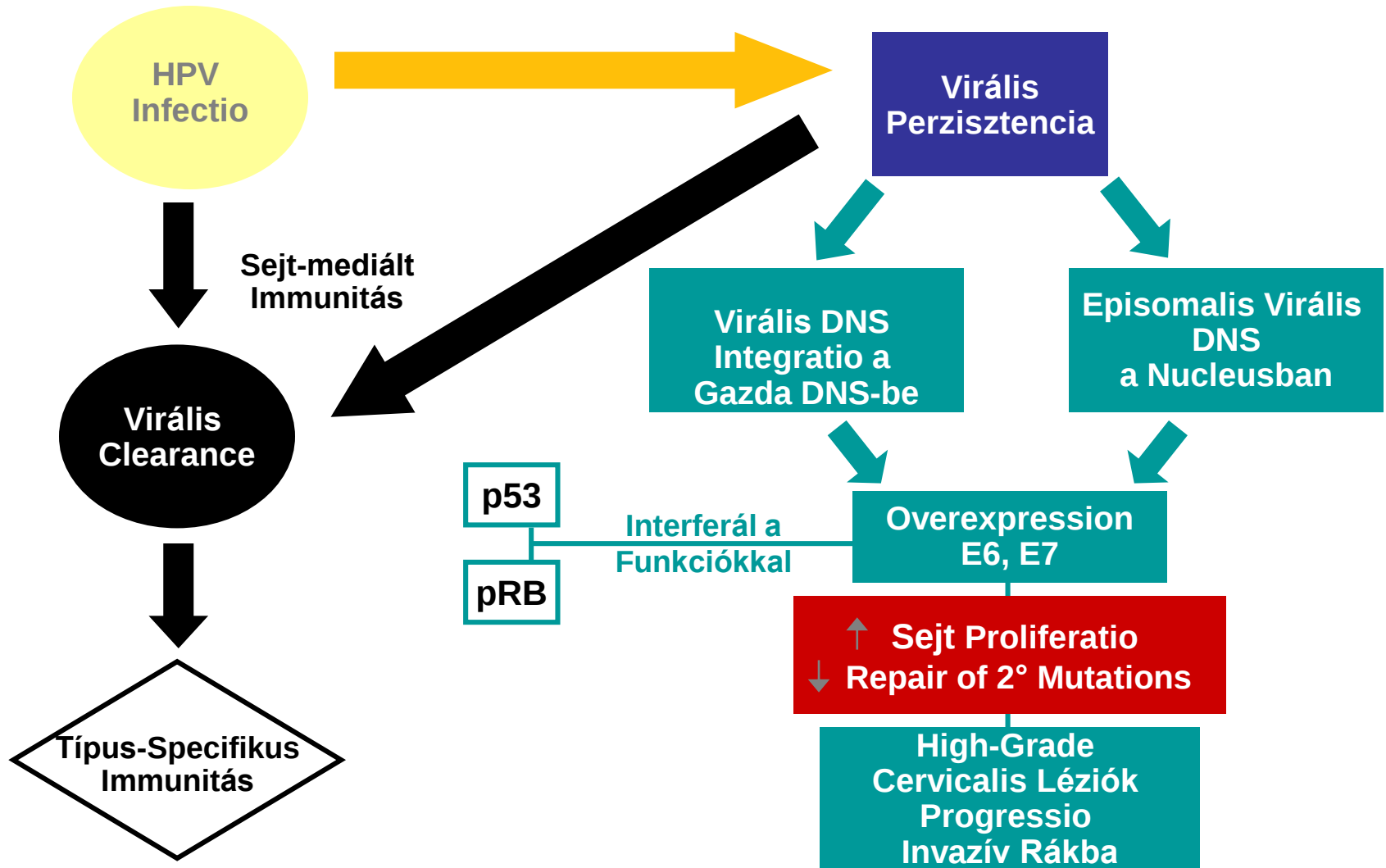
*CIN = cervical intraepithelial neoplasia; †ICC = invasive cervical cancer

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. Bonne 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 spectruma¹

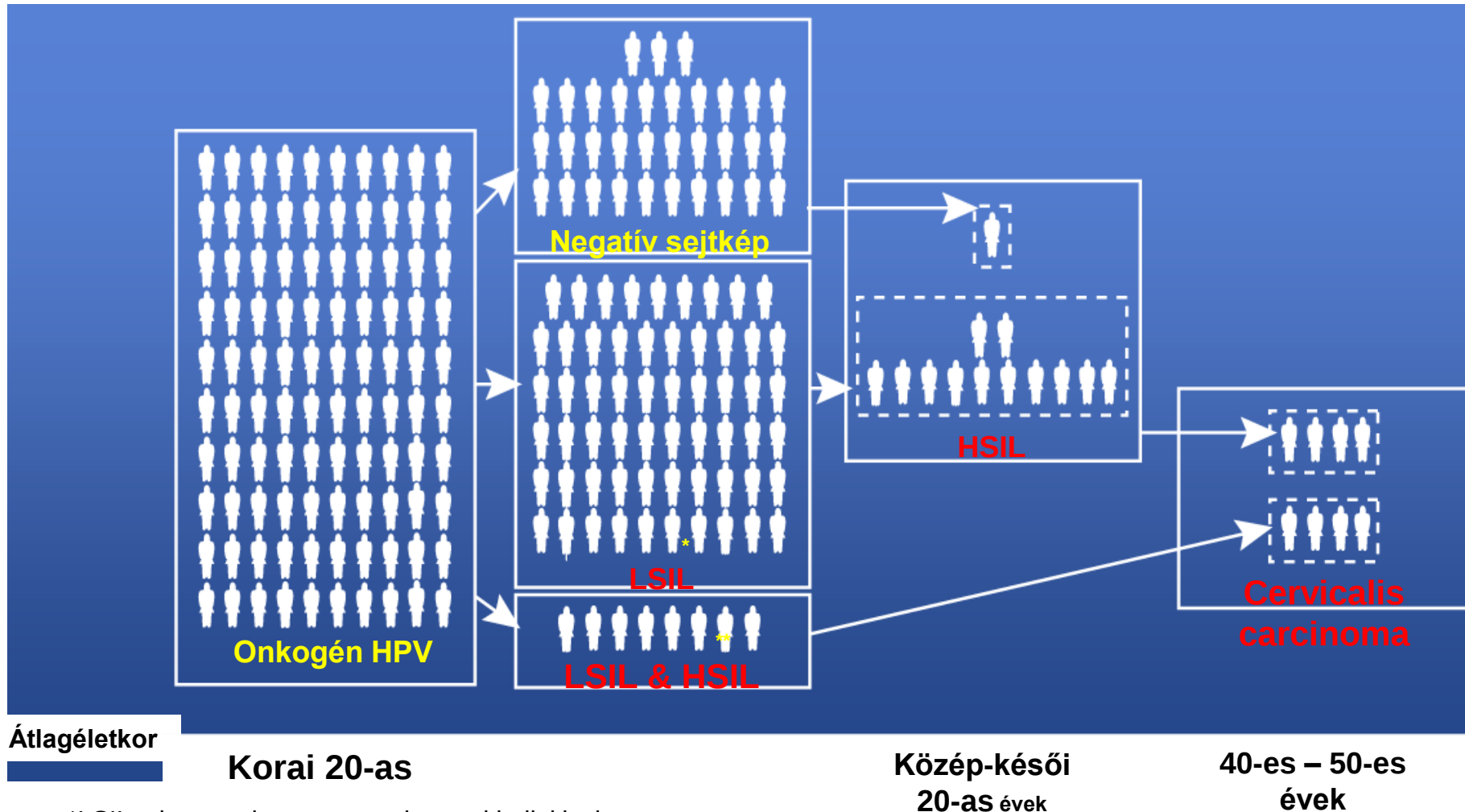


A HPV Carcinogenesis mechanizmusa¹⁻⁵



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.

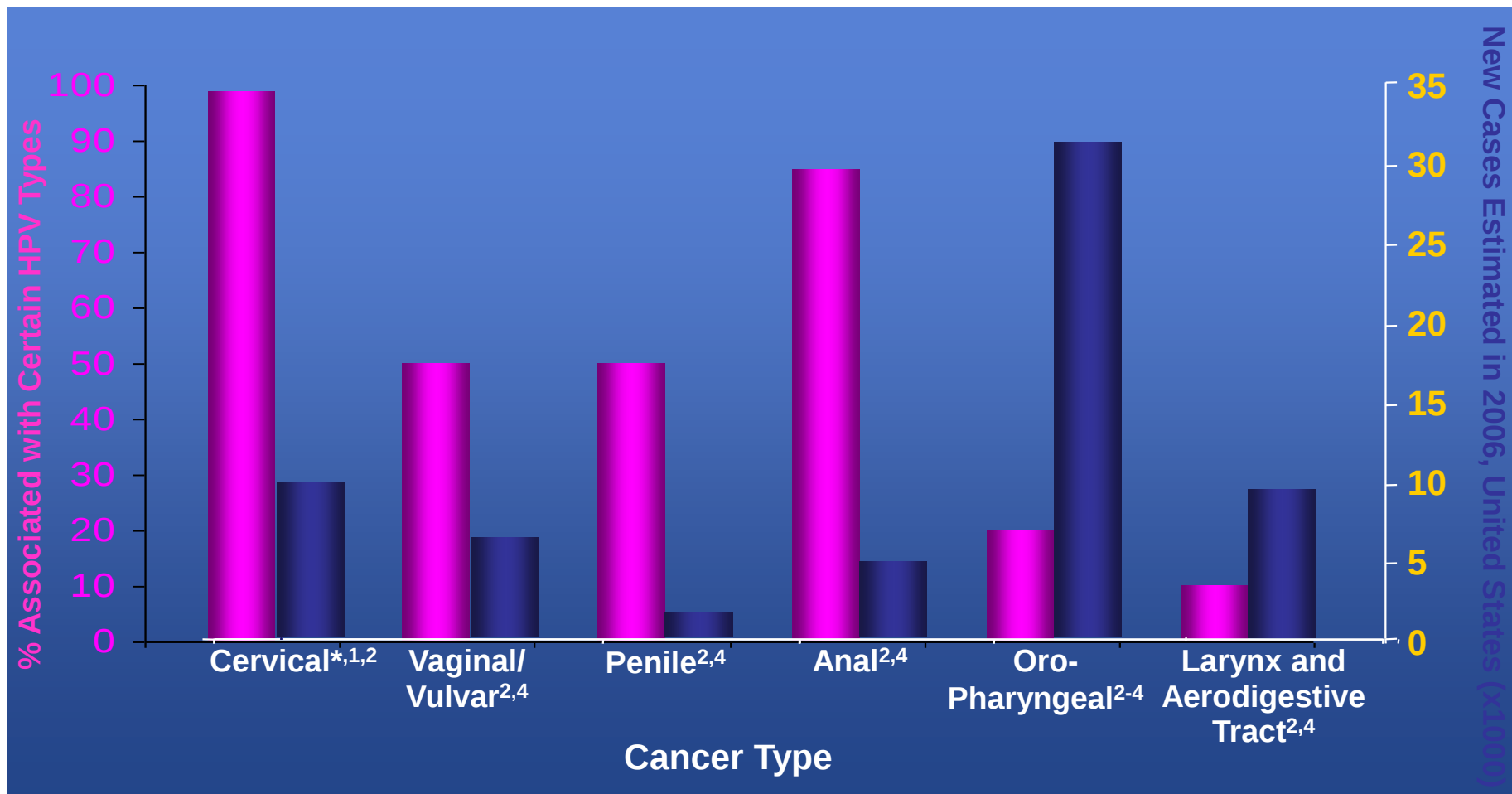
A HPV fertőzés és a cervix léziók időbeli összefüggése



*LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion

**HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion

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.

HPV Fertőzéshez Társult Daganatok¹

Lokalizáció	Bizonyos HPV típusokkal társulás (%)
Cervix*	≥99,7%
Vagina*	≈40%
Vulva*	≈40%
Penis	50%
Anus	≈90%
Oropharyngealis	12%
Bőr squamosus sejtes	90% [†]

2014²:
USA: 60-70%
Európa: 20-40%

*Includes cancer and intraepithelial neoplasia [†]Immunocompromised patients

1.Gonzalez Intxaurreaga MA, Stankovic R, Sorli R, Trevisan G. *Acta Dermatovenerol.* 2002;11:1-8

2.Dr. Gisela Gille¹ □ Dr. Monika Hampl² □ Dr. Alexander Kreuter³ □ Dr. Jens Peter Klusmann⁴ □ Dr. Michael Wojcinski⁵ □ Dr. Gerd Gross⁶

Humán papillómavírus indukálta kondilómák, karcinómák és rák megelőző állapotok.

HPV típusok prevalenciája a méhnyakrákban

HPV típus	Önálló fertőzés	Más típussal együtt
HPV 16	54.6%	4.1%
HPV 18	11.0%	1.2%
HPV 16 + 18	70.9%	
HPV 31	3.4%	0.4%
HPV 33	2.0%	0.5%
HPV 45	4.4%	--
HPV 52	2.2%	--
HPV 58	2.0%	--

A HPV nem csak méhnyakrákot okoz!
A HPV 16,18 okozta rákok 30%-a a férfiakat érinti.

Anus Penis



Journal of the National Cancer Institute, Vol. 92, No. 9, May 3, 2000

Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers

Maura L. Gillison, Wayne M. Koch, Randolph B. Capone, Michael Spafford, William H. Westra, Li Wu, Marianna L. Zahurak, Richard W. Daniel, Michael Viglione, David E. Symer, Keerti V. Shah, David Sidransky

Vagina

Fej-nyaki



Vulva

Anus



A HPV-fertőzés gyakorisága férfiakban

egyetemi hallgatóknál

- ☒ **finn: 16,5%**
- ☒ **amerikai: 33%**



A (csók és a) HPV

A leggyakoribb szexuális úton terjedő fertőzés¹



Azonban nemi aktus sem feltétlenül szükséges a terjedéséhez, bőr-bőr kontaktus is elegendő²:

- A HPV terjedhet manuális-genitális, orális-genitális és genitogenitális érintkezés útján is²

Nem szexuális úton is terjedhet, ennek módja ma még nem ismert³

Élete során a szexuálisan aktív férfiak és nők 80-90 %-a fertőződik HPV-vel⁴

Sexually Transmitted Diseases (STDs). Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm> Hozzáférés ideje: 2018.08.31.

Winer RL, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003;157(3):218-226

Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015) <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html> Hozzáférés ideje: 2018.08.31.

Chesson HW et al. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. Sex Transm Dis. 2014 Nov;41(11):660-4.

HPV and Anogenital Warts



- HPV 6 and 11 responsible for >90% of anogenital warts¹
- Clinically apparent in ~1% of sexually active US adult population²
- Estimated lifetime risk of developing genital warts ~10%^{3,4}

Images top left and top right: Reprinted with permission from NZ DermNet (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, Monson J, eds. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:14–22. 4. Tortolero-Luna G. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13:245–257, x.

is cc epidemiológia

rófaktorok: nincs circumcisio újszülöttkorban;
osis;
genitális szemölcs
infekció
ányzás
n kezdett szexuális élet
szexuális partner
s óvszerhasználat
ikus gyulladás: balanitis, lichen sclerosus
iasis kezelése UV photochemotherápiával

A HPV betegségterhei világszerte

Becslések szerint az új rákesetek 1/20-áért a HPV felel



A HPV betegségterhei világszerte

Becslések szerint az új rákesetek 1/20-áért a HPV felel



Rizikófaktorok, klinikum :

probléma: nincs rákmegelőző állapot;

his (!) perzisztáló infekció rizikófaktor (az
populációban: nők vs. férfiak: **10,1% : 3,6%**)¹;

alabb átlagéletkor, nagyobb férfi arány a
„ciszikus” fej-nyak tumoros populációhoz képest;

csak kis primer tumor mellett nagy, cisztikus
ki áttét;

jobb prognózis, jobb terápiás válasz;



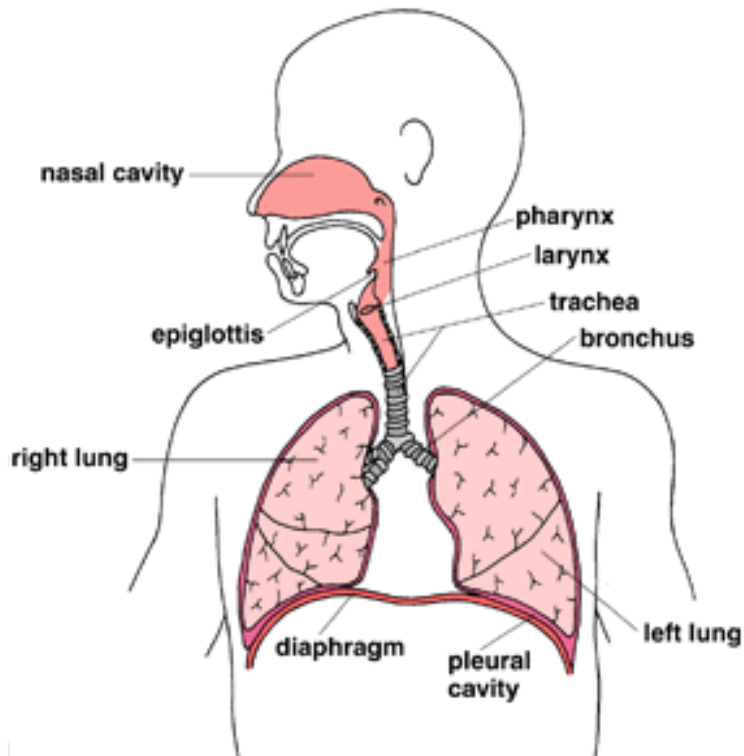
HPV-vak
szignifik
csökke
előford

Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010 JAMA. 2012;307(7):693. Epub 2012 Jan 26.

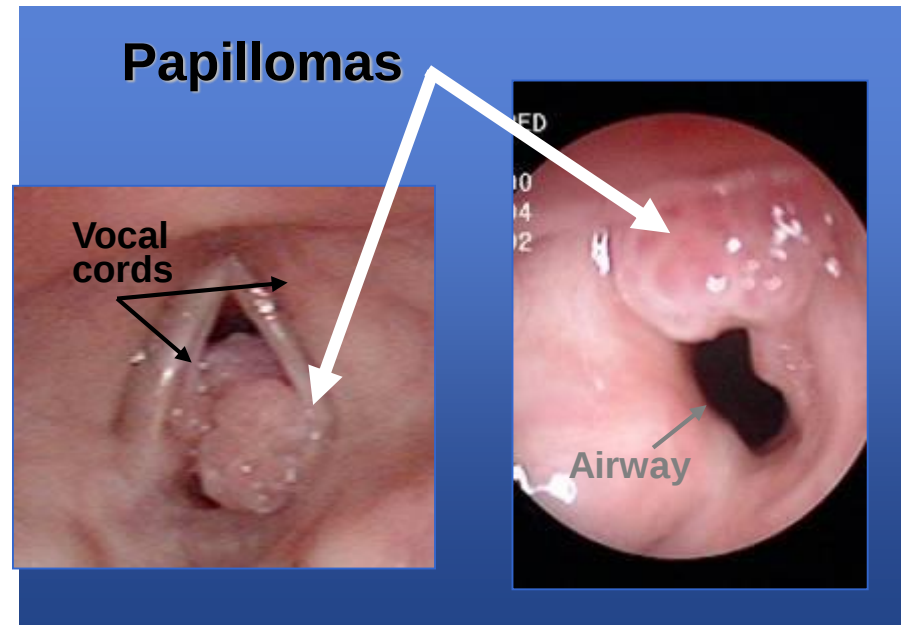
Chaturvedi T, Graubard B, et al. Impact of HPV vaccination on oral HPV infections among young adults in the US (abstract 6003)

of Clinical Oncology annual meeting

Locations of Papillomas in RRP



Reprinted with permission of the University of Maryland Medical Center (www.umm.edu)¹



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

Rekuráló Respiratorikus Papillomatózis

Legyen 70-80% az 5. életév előtt kezdődik;

6 és 11;

100.000 új eset/év gyermekkorban, felnőtteknél **1,8/100.000**

szmisszió: szülőcsatorna?, SC csökkenti a kialakulás esélyét;

Fontos recidiva hajlam;

Adásvesztély;

Heotomia → Nő az alsó légutak felé terjedés veszélye;

gnus transzformáció: 1,6%

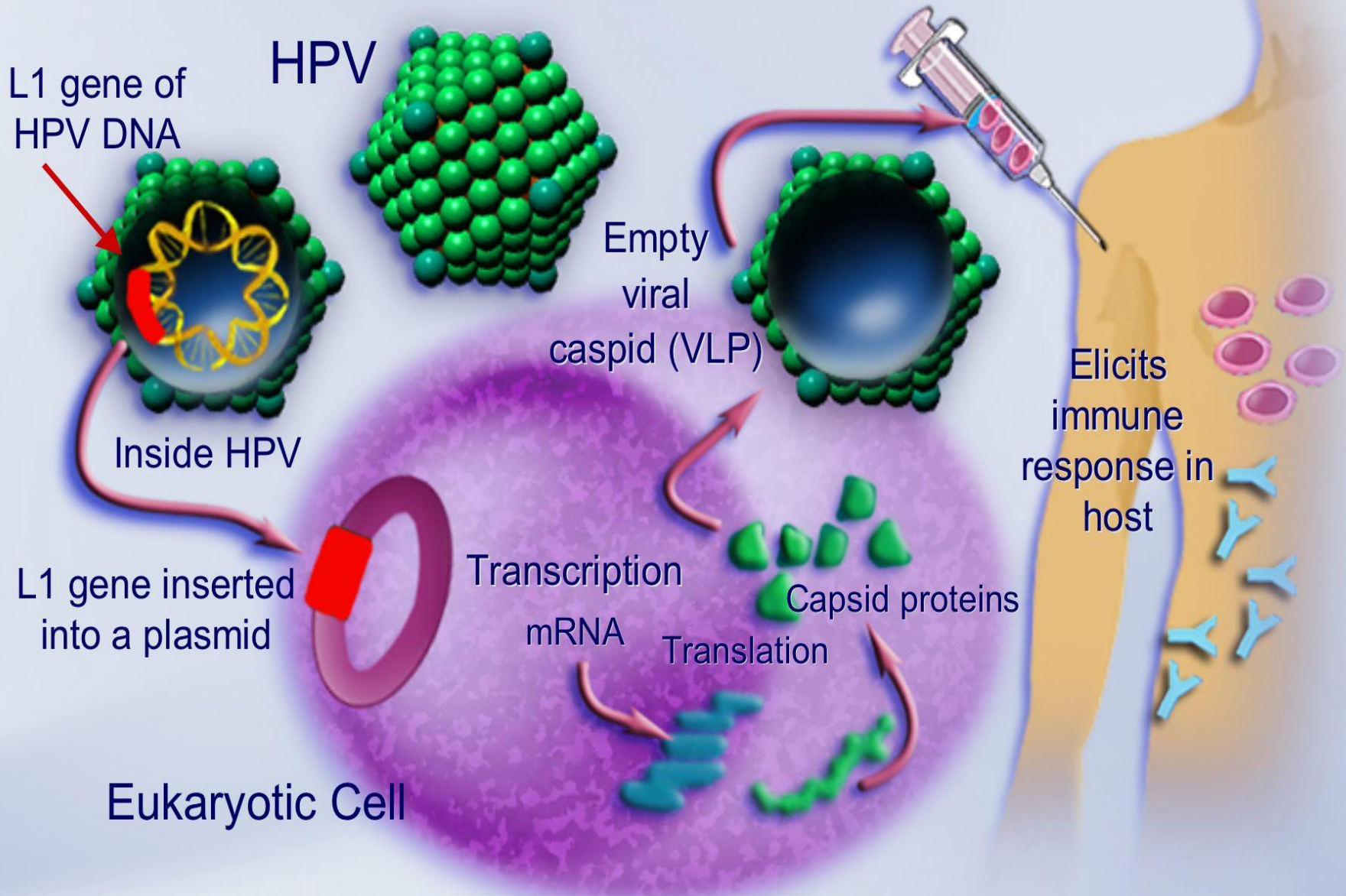
A HPV elleni immunválasz „problémái” (I)

- A fertőzésnek nincs vér-közvetített szakasza (*nincs viraemia*)¹
- Limitált és késleltetett a késői virális capsid proteinek (L1/L2) expressziója ^{1,2}
- HPV nem okozza a keratinociták lízisét.¹
- E6 és E7 elnyomja a sejt-mediált immunválaszhoz szükséges interferon szignált.¹
- Az antigén-prezentáló sejtek (APCs) nem aktiválódnak¹

A cervicalis HPV fertőzés elleni immunválasz (II)

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

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



HPV vakcina biztonságossága



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Leggyakoribb mellékhatás a helyi reakció.
- Mindegyik HPV vakcina biztonságos, az alkalmazással járó előnyök meghaladják a kockázatot.
- Az Egyesült Államok járványügyi hatósága szerint 19 millió 9vHPV oltás beadása után a vakcina gyógyszerbiztonsági profilja azonos az alkalmazási előírásban meghatározottakkal.

EMA, EMA/714950/2015

Cervarix, alkalmazási előírás, 2017; Silgard, alkalmazási előírás, 2017; Gardasil9, alkalmazási előírás, 2017

CDC. Gee J et al. Post-licensure monitoring 9-valent human papillomavirus vaccine safety. Scientific lecture in EUROGIN, 2017:

www.eurogin.com/2017

Costa APF et al. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. J Immunol Res. 2017;2017:3736201.

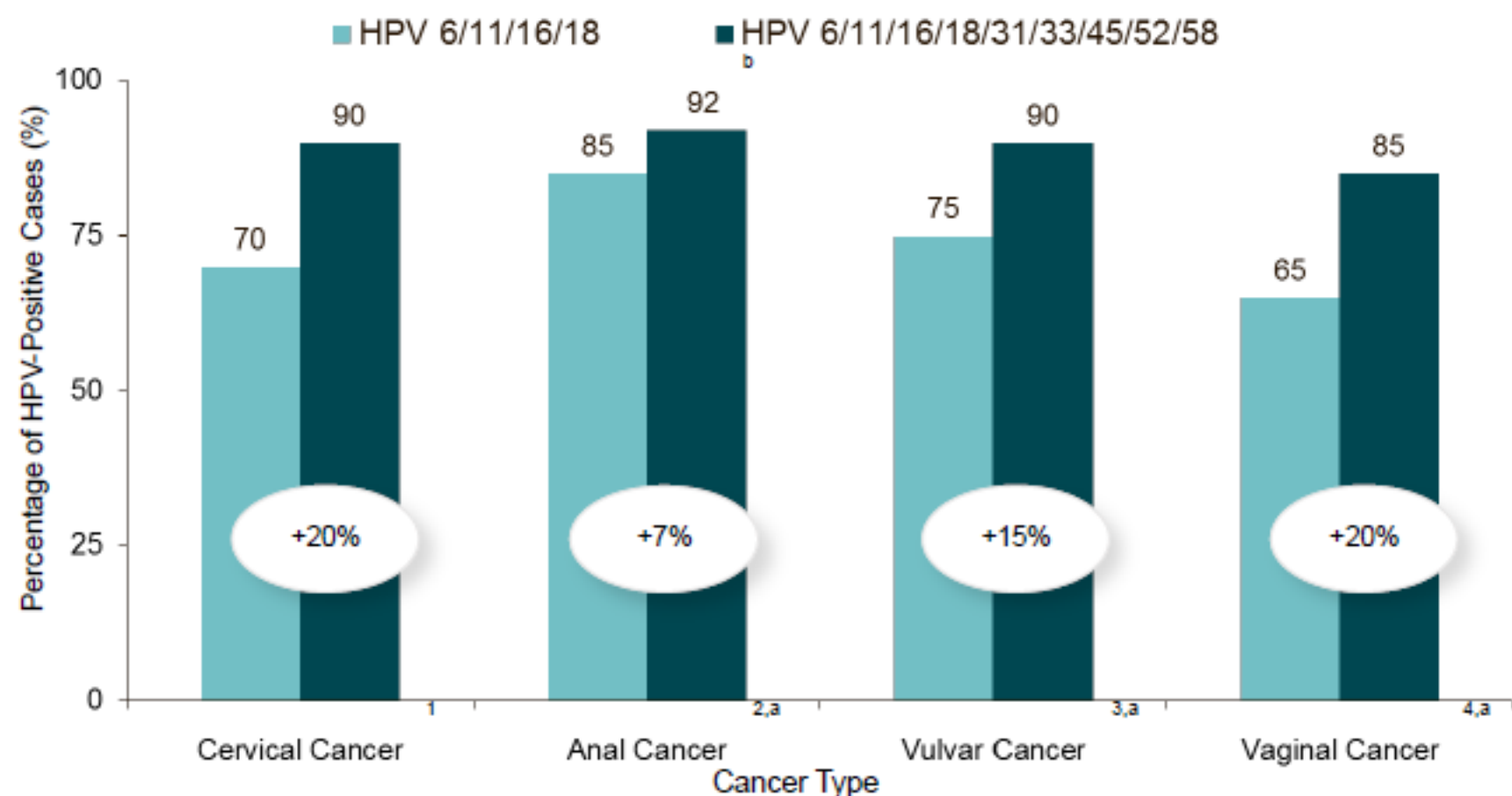
A HPV oltási programok által megcélzott női populáció Európában és néhány azon kívüli országban

Általános iskolás korú lányok (<14 év)	Általános iskolás korú lányok (<14 év) + Középiskolás korú lányok (14-18 év)	Általános iskolás korú lányok (<14 év) + Középiskolás korú lányok (14-18 év) + Felnőtt nők (18-26 év)
Ausztria Németország Olaszország Spanyolország Finnország Svédország Norvégia Bulgaria Magyarország Csehország Szlovénia Horvátország – új! Lettország Románia Izland San Marino Kanada Izrael Brazília – új!	Belgium Hollandia Egyesült Királyság Portugália Görögország Svájc Liechtenstein Luxemburg	Franciaország Dánia Macedonia Ausztrália Egyesült Államok

Megjegyzés: vastagított betű = országok ahol csak 1 születési kohortot oltanak

Garland M et al, Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):519-27.

9-valens és a 4-valens vakcina által lefedett típusok előfordulása a HPV-pozitív rákokban



*Not all vulvar, vaginal, and anal cancer cases are caused by HPV. Approximately 30% of vulvar cancer cases,¹ 70% to 75% of vaginal cancer cases,⁴ and 85% to 90% of anal cancer cases² are HPV-related. ^bEstimated percentage ranges from 90% to 95% of HPV-positive cases.²

1. de Sanjosé S et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048–1056. 2. Alemany L et al. *Int J Cancer.* 2015;198–107. 3. de Sanjosé S et al. *Eur J Cancer.* 2013;49:3450–3461.

4. Alemany L et al. *Eur J Cancer.* 2014;50:2846–2854.

Már 89 állam olt a HPV ellen – ebből 21 a fiúkat is 2018. július

Publically Funded / Reimbursed HPV Immunization Programs: 89 (does not include GAVI Demos)

Female only program: 69 Countries - Gender-neutral: 20 countries

+ UK

Color represents current state
Future changes noted in parentheses if color will change
G9 specific programs detailed on next slide

FUNDING:

4vHPV Only
2vHPV Only
Both vaccines

*Male recs
**Male Recs & Funding
* sub-national (>50%)

NORTH AMERICA

Canada**
Mexico
USA**

CARIBBEAN & CENTRAL AMERICA

Antigua**
Aruba
Belize
Bahamas
Barbados**
Bermuda**
Cayman Islands
Dominican Republic
Jamaica
Guatemala
Honduras (GAVI grad)
Panama**
Puerto Rico**
Trinidad & Tobago**
St Martin (COM - part of EU)

SOUTH AMERICA

Argentina**
Brazil**
Bolivia (GAVI grad)
Chile
Colombia
Ecuador
French Guiana
Guyana (GAVI grad)
Paraguay
Peru
Surinam
Uruguay

MIDDLE EAST & AFRICA

Botswana
Israel**
Kazakhstan
Kuwait
Libya
Lesotho
Qatar**
Rwanda (GAVI)
Seychelles
South Africa
UAE
Uganda (GAVI)
Uzbekistan (GAVI)

EUROPE

Austria**
Belgium**
Bulgaria
Croatia**
Cyprus
Czech Republic**
Denmark
Estonia
Finland
France

Germany
Greece
Hungary* (G9 JN '18)
Iceland
Ireland**
Italy**
Latvia
Liechtenstein**
Lithuania
Luxembourg

Macedonia
Netherlands
Norway
Portugal**
Slovenia
Spain**
Sweden
Switzerland**
United Kingdom

ASIA PACIFIC

Australia**
Bhutan
Brunei
Hong Kong*
Panjab, India
Indonesia*
Laos (2019)
Japan
Macau

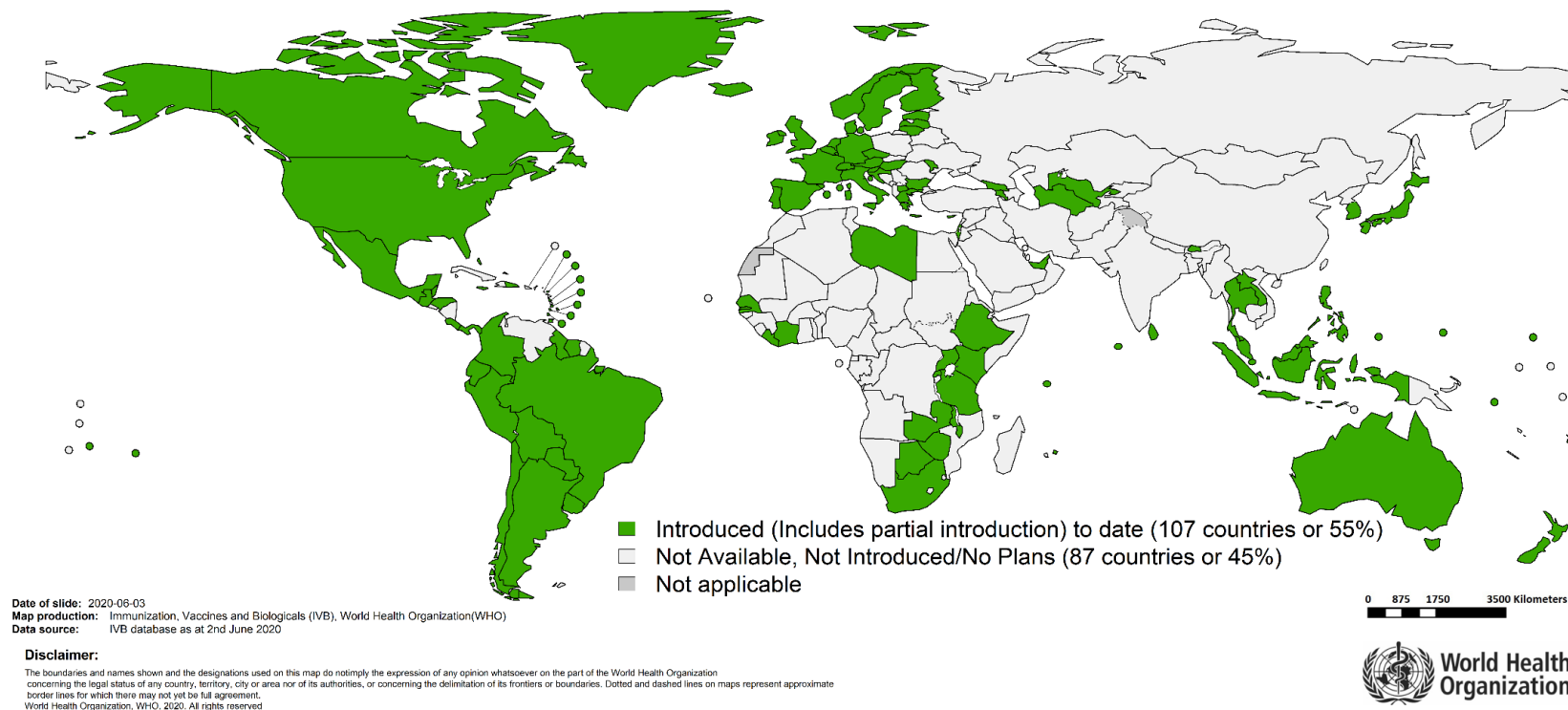
Malaysia
New Zealand**
Philippines
Solomon Islands (2015)
South Korea
Sri Lanka (GAVI)
Taiwan*
Thailand

GAVI DEMO PROJECTS-GLOBAL (30)

Armenia, Bangladesh, Benin, Burkina Faso, Burundi, Cambodia, Cameroon, Cote d'Ivoire, Ethiopia, Gambia, Georgia, Ghana, Indonesia, Kenya, Laos, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Moldova, Mozambique, Nepal, Niger, Sao Tome, Senegal, Sierra Leone, Solomon Islands, Tanzania, Togo, Zimbabwe

2018. júliusában UK Kormánya döntött - a HPV vakcinációs programot kiterjesztik a 12-13 éves fiúkra is

2020 június - Már 107 ország olt a HPV ellen – ebből 39 döntött a fiúk oltásáról



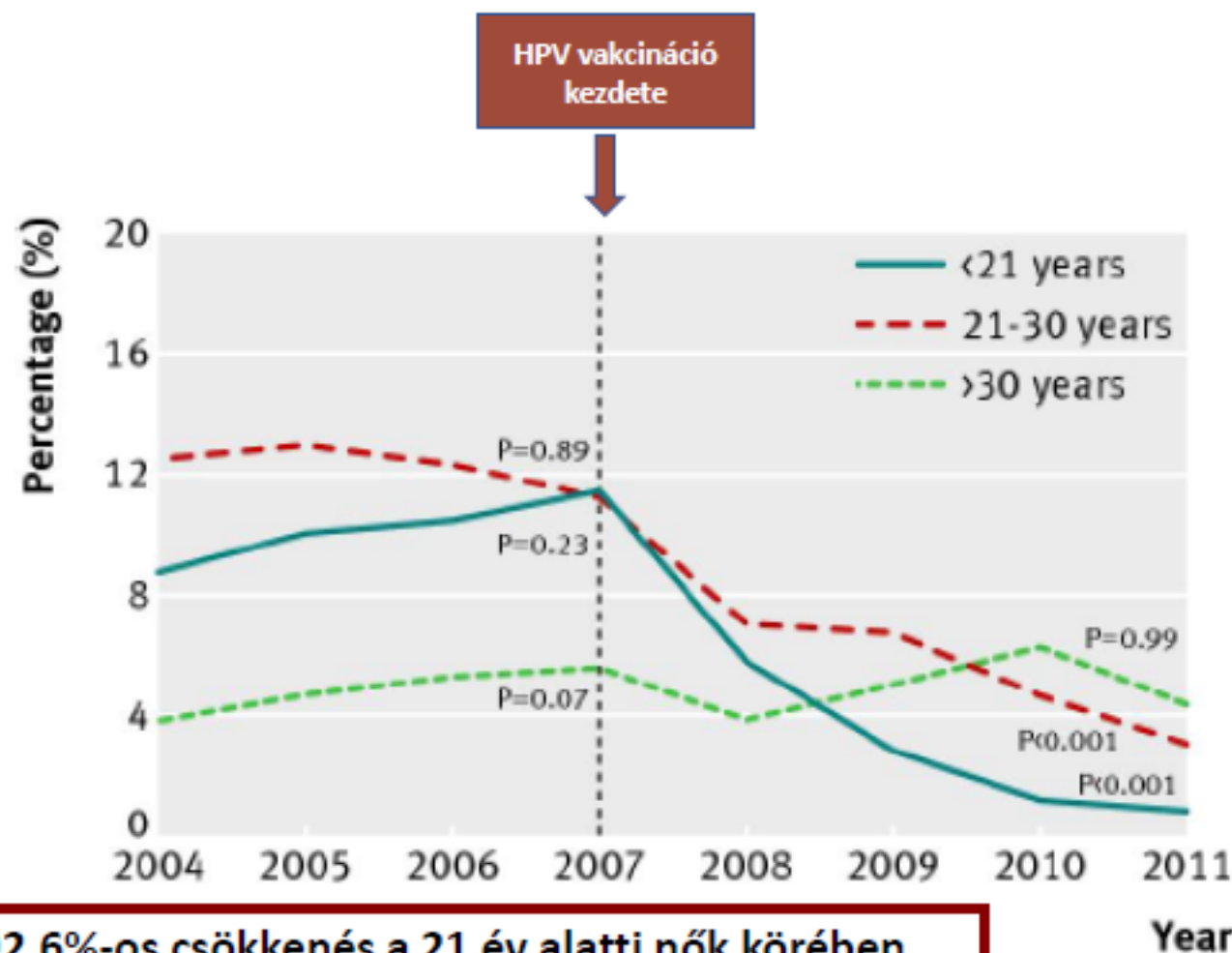
GNV – 39 ország (2019. október) : USA, Kanada, Amerikai Virgin-szigetek, Ausztrália, Guam, Amerikai Szamoa, Északi Mariana-szigetek, Új-Zéland, Brazília, Argentína, Chile, Ausztria, Belgium, Németország, Cseh Köztársaság, Dánia, Horvátország, Gibraltár, Man-sziget, Írország, Olaszország, Jersey-sziget, Liechtenstein, Luxemburg, Svájc, Norvégia, UK, Szlovákia, Izrael, Türkmenisztán, Antiqua, Bahamák, Panama, Puerto Rico, St Lucia, Barbados, Bermuda, Guyana, Trinidad



Ausztrália – Nemzeti HPV Vakcinációs Program

5 éves adatok

A condyloma gyakoriságának változása
(nők, ausztrál lakosok)



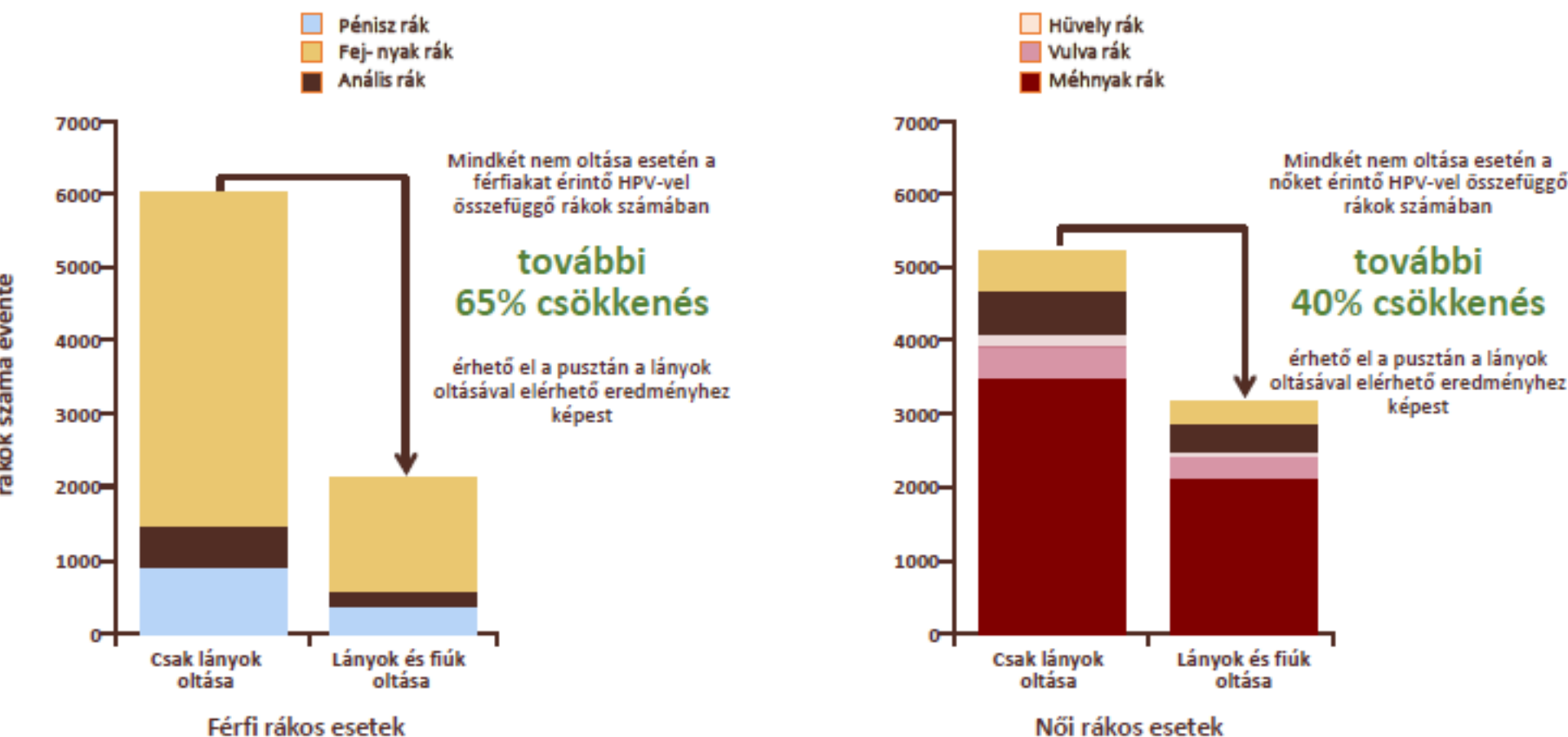
- 92,6%-os csökkenés a 21 év alatti nők körében
- 72,6%-os csökkenés a 21-30 éves nők körében

Tanulságok

- Az eddigi leghosszabb utánkövetéses vizsgálat
- **A fiúkra való kiterjesztéssel elérhetővé válik a vakcinában jelenlévő HPV típusok csaknem teljes eliminációja**
- Matematikai modellezés alapján a HPV 6,11,16,18 eliminációja lehetséges, ha
 - **legalább 80% az átoltottság a lányokban és fiúokban**
 - **az átoltottságot fenntartják**

t nem oltásával nemcsak a fiúk, hanem a lányok is jobban vé

GNV becsült hatása bizonyos HPV-vel összefüggésbe hozható rákok előfordulására¹



^a70% vaccine coverage rates assumed for all cohorts; base case analysis presented at steady-state at 100 years.

^bAge 12 years.

Figure adapted from Marty R et al. *BMC Cancer*. 2013;13:10, with permission from BioMed Central.

1. Marty R et al. *BMC Cancer*. 2013;13:10.

European Parliament, 2017

Policy recommendation on HPV Vaccination for boys and girls

POLICY RECOMMENDATIONS

**HPV Vaccination
For Boys and Girls**

improving health equity and cancer prevention outcomes by providing equal access to HPV vaccination for both sexes

Published on 1st December 2017

Considering the high impact of HPV on young generations, it is critical to take actions to stop the transmission of the virus and work towards disease elimination, in order to protect the future generations of European citizens.

Yet, prevention currently represents only 3% of healthcare budgets in Europe¹²⁸ and vaccination only 0.5%¹²⁷. In constrained environments, delivering sustainable and cost-effective healthcare interventions is a top priority. Disease prevention expenditure must not and cannot be seen as a cost, but rather as an investment into healthier and active populations:

Because promoting good health outcomes via prevention is a cornerstone of the Europe 2020 strategy, HPV vaccination programmes would contribute to Europe 2020's objectives for a smart and inclusive growth:

- By protecting against infectious diseases and their life-span consequences, as this contributes to improve prospects for EU citizens and the economy
- By keeping people healthy and active for longer, in particular young adults at fertile age, with a positive impact on productivity and competitiveness
- By reducing the burden of costly diseases, such as cancers or genital warts, contributing to healthcare systems' sustainability
- By tackling health inequalities and their economic impact

HPV vaccination is one of the cheapest and most efficient primary interventions for HPV-related cancers, as compared to treatments, and given the sustainability of the protection it offers, it is an example of efficient spending on health, promoting growth which is consistent with European objectives.



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

A HPV elleni vakcináció története

13 év

ínius
A

2006.
Szeptember
EMA

2006.
december
OGYI

2008.
Orvosi Nobel-
díj

2014
HPV oltás a
Nemzeti
Immunizációs
Programban

2018
9v HPV oltás a
Nemzeti
Immunizációs
Programban

2019



Harald zur Hausen

Ausztrál célkitűzés: cervix cc elimináció: 2028

- Ha legalább 80% az átoltottság a lányokban és fiúokban
- Ha ezt az átoltottságot fenntartják
- rendszeres HPV szűrés szükséges

- Céldátum: 2028
- Eliminációs küszöb: 4/100.000 nő



10 éven belül!

Machalek DA et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus (HPV) types among 18 to 35 year old Australian women, nine years following implementation of vaccination J Infect Dis. 2018 Apr 23;217(10):1590-1600.



Worldwide célkitűzés: 2069

cervix cc <4/100.000

HPV vaccination. Widespread coverage of both HPV vaccination and (at least) twice lifetime cervical screening from 2020 onwards has potential to avert up to 12.5–13.4 M cases by 2069 and could achieve average cervical cancer incidence rates of <4 per 100,000 globally, and on the average for all human development index (HDI) categories, by the end of the century, although even under these circumstances, some individual countries are still predicted to have rates higher than 4 per 100,000 women per annum by the end of the century. Ongoing comparative modelled

[Lancet Oncol.](#) 2019 Mar;20(3):319-321. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30072-5. Epub 2019 Feb 19.

Global elimination of cervical cancer as a public health problem.

[Brisson M](#)¹, [Drolet M](#)².

[Papillomavirus Res.](#) 2019 Dec; 8: 100170.

Új célkitűzések: már nem csak a cervix carcinoma legyőzése a cél

HPV-okozta rákok eliminációja



Cervix



Oropharynx



Anus



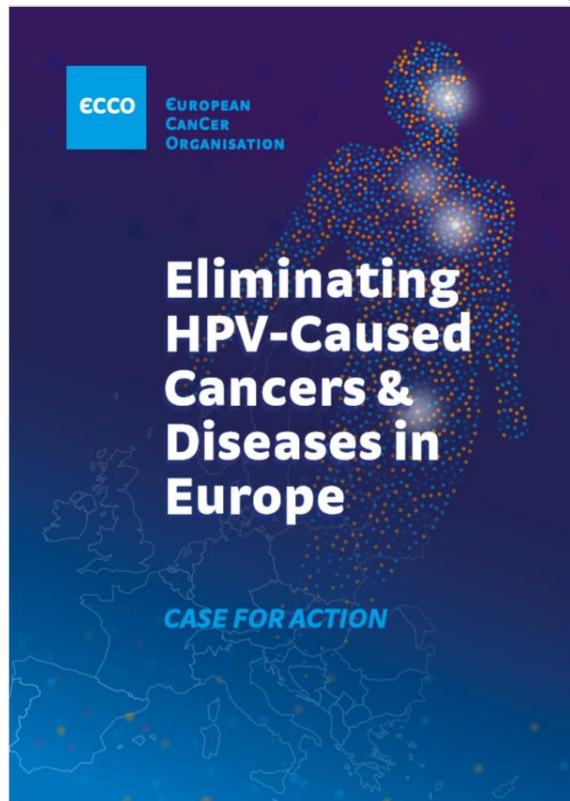
Penis

USA célkitűzés: HPV-asszociált cc 92%-a kivédhető

- emelni kell az átoltottságot (80%)
- oltani kell a fiúkat is (itt is legalább 80% a cél)
- rendszeres HPV szűrés szükséges

The screenshot shows the CDC Newsroom website. The header is blue with 'CDC Newsroom' in white. Below the header is a navigation bar with links: 'CDC > Newsroom Home > Press Materials > CDC Newsroom Releases'. On the right side of the navigation bar are social media icons for Facebook, Twitter, LinkedIn, Email, and RSS. The main content area is divided into a left sidebar and a right main section. The sidebar contains a 'Newsroom Home' link and a 'Press Materials' dropdown menu. The 'Press Materials' menu is open, showing 'CDC Newsroom Releases' as the selected item. Below this are links for '2020 News Releases', '2019 News Releases', '2018 News Releases', and 'Historical News Releases'. A highlighted link in the sidebar reads 'An Estimated 92% of Cancers Caused by HPV Could be Prevented by Vaccine'. Below the sidebar is a 'Digital Press Kit' link and a 'Journal Summaries' link with a plus icon. The main section features a large headline: 'An Estimated 92% of Cancers Caused by HPV Could be Prevented by Vaccine'. Below the headline is a sub-headline: 'CDC data underscore urgent need for new HHS plan to increase HPV vaccination rate to 80 % nationwide'. A 'Press Release' box contains the text: 'Embargoed Until: Thursday, August 22, 2019, 1:00 p.m. ET', 'Contact: [Media Relations](#)', and '(404) 639-3286'. Below the 'Press Release' box is a paragraph of text: 'During 2012-2016, an average of 43,999 HPV-associated cancers were reported each year, according to a new study published today in CDC's Morbidity and Mortality Weekly Report ([MMWR](#)). Among the estimated 34,800 cancers probably caused by HPV, 92 percent are attributable to the HPV types that are included in the HPV vaccine and could be prevented if HPV vaccine recommendations were followed, according to the report.'

ECCO 2019: vakcinációs célkitűzések



- 2025, minden EU ország rákstratégiájának része kell legyen:
 - populációs szintű HPV oltás
 - Fiúk és lányok oltása
- 2030, minden EU ország immunizációs programjának része kell legyen a fiúk oltása
- 2030: átoltottsági cél: 90% mindkét nemben

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



- ✓ fertőzőeses „mirigyláz”
- ✓ Burkitt-limfóma
- ✓ egyéb daganatok
(orr-garatrák, nyiroktrák)

A HHV-8 és a Kaposi-szarkóma

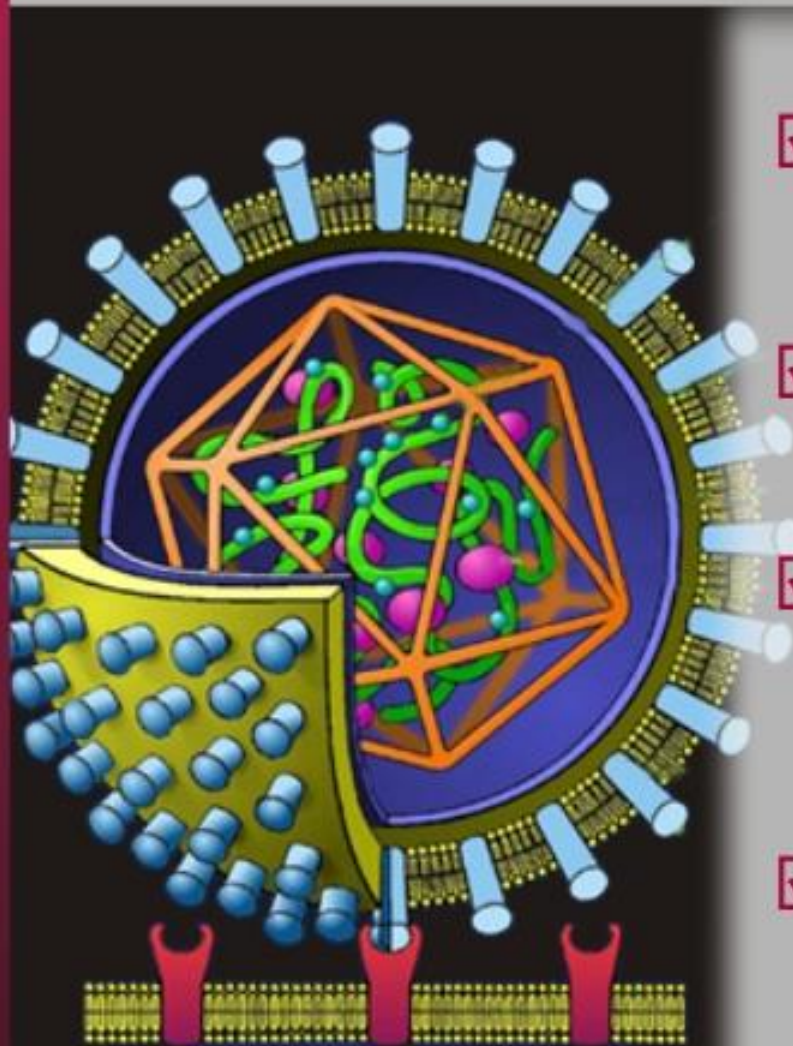
- ☑ **Kaposi Mór, 1872**
- ☑ **leggyakoribb
AIDS-zel kapcsolatos daganat**
- ☑ **átvitel**



Human herpesvírus 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)

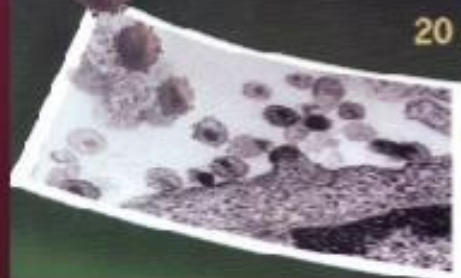
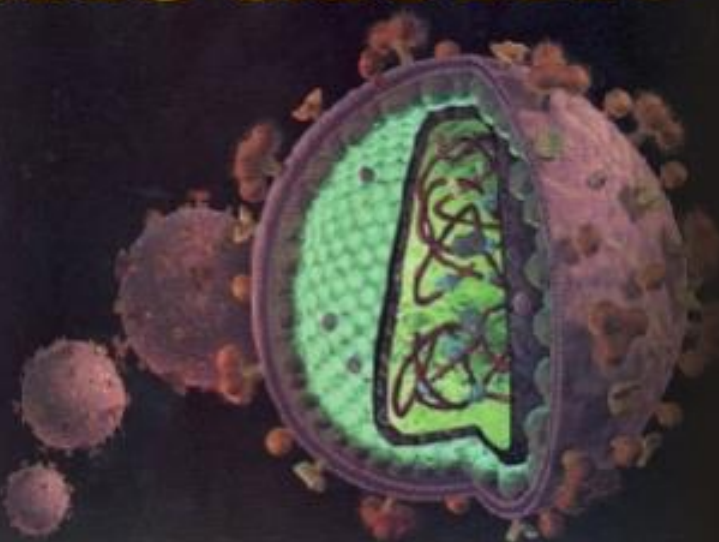


- ✓ **felnőtt T-sejtes leukémia**
- ✓ **formái: járványos, szétszórt**
- ✓ **terjedés: szexuálisan, testfolyadékkal**
- ✓ **klinikum: agresszív, rossz prognózis**

Emberi retrovírusok (HIV)

nature
medicine

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



20 years of HIV science

A prion probe

Molecular mimicry in
Sydenham chorea

Társult daganatok

- ✓ Kaposi-szarkóma
- ✓ nem-Hodgkin-limfóma

Hatásmechanizmus

- ✓ elsősorban közvetett
- ✓ közvetlen (?)