

Allgemeine Tumorlehre II.

Prof. Dr. T. Kerényi

2.Institut für Pathologie - Semmelweis Universität

09. 10. 2020

Tumor-Epidemiologie

Lehre von der Häufigkeit - Prävalenz und Inzidenz

Verteilung von Tumoren

Ursachen und Risikofaktoren

in der Gesamtbevölkerung oder Bevölkerungsgruppen

Prävalenz

epidemiologische **Häufigkeit** aller Fälle eines bestimmten Tumors
in einer Population **zum Zeitpunkt der Untersuchung**

Inzidenz

die Anzahl neuer Erkrankungsfälle **in der Zeiteinheit**

Mortalität: Zahl der an Krebs Verstorbenen

für Männer in Mitteleuropa 22%

für Frauen 19%

Krebsregister

zentrale Sammel- und Auswertungsstelle für Daten über möglichst alle
an Malignomen erkrankten **Patienten** - auf regionaler bzw. nationaler Ebene

in der Bundesrepublik Deutschland gibt es u.a. bevölkerungsbezogene Krebsregister

in Hamburg, im Saarland, in Baden-Württemberg

ein gemeinsames Krebsregister der neuen Bundesländer und Berlins

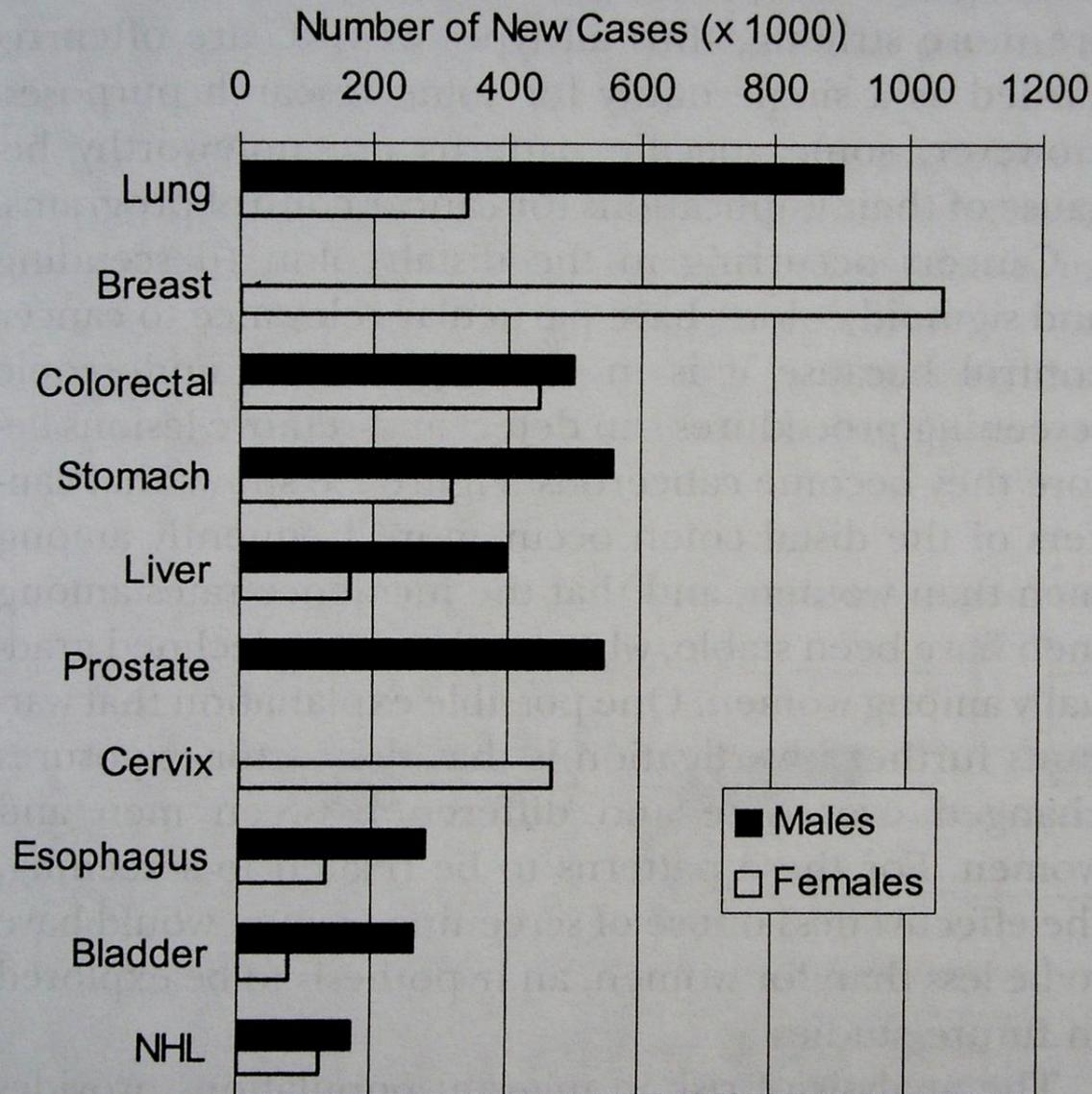
ein regionales Krebsregister. in Münster

Mesotheliomregister in Bochum

ein bundesweites Kinder-Krebsregister in Mainz

die Ärzte müssen die Patienten über die Meldung informieren,

und diese können jederzeit verlangen, dass ihre Daten gelöscht werden.



Inzidenz der zehn häufigsten Tumoren

Figure 2.4. Number of incident cases for the ten most common types of cancer worldwide, estimated for 2000, by gender. NHL, Non-Hodgkin's lymphoma. (Data source: Ferlay et

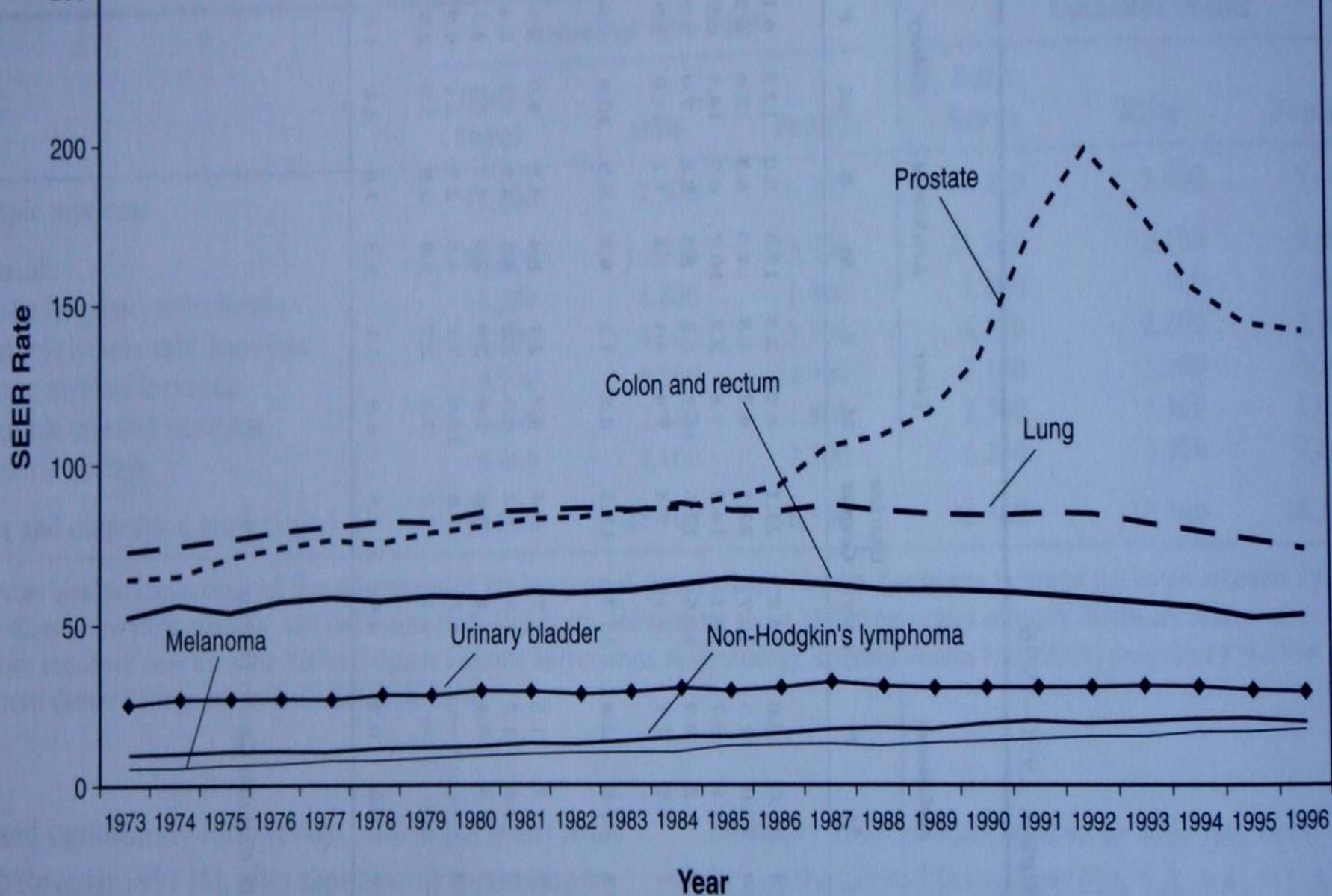
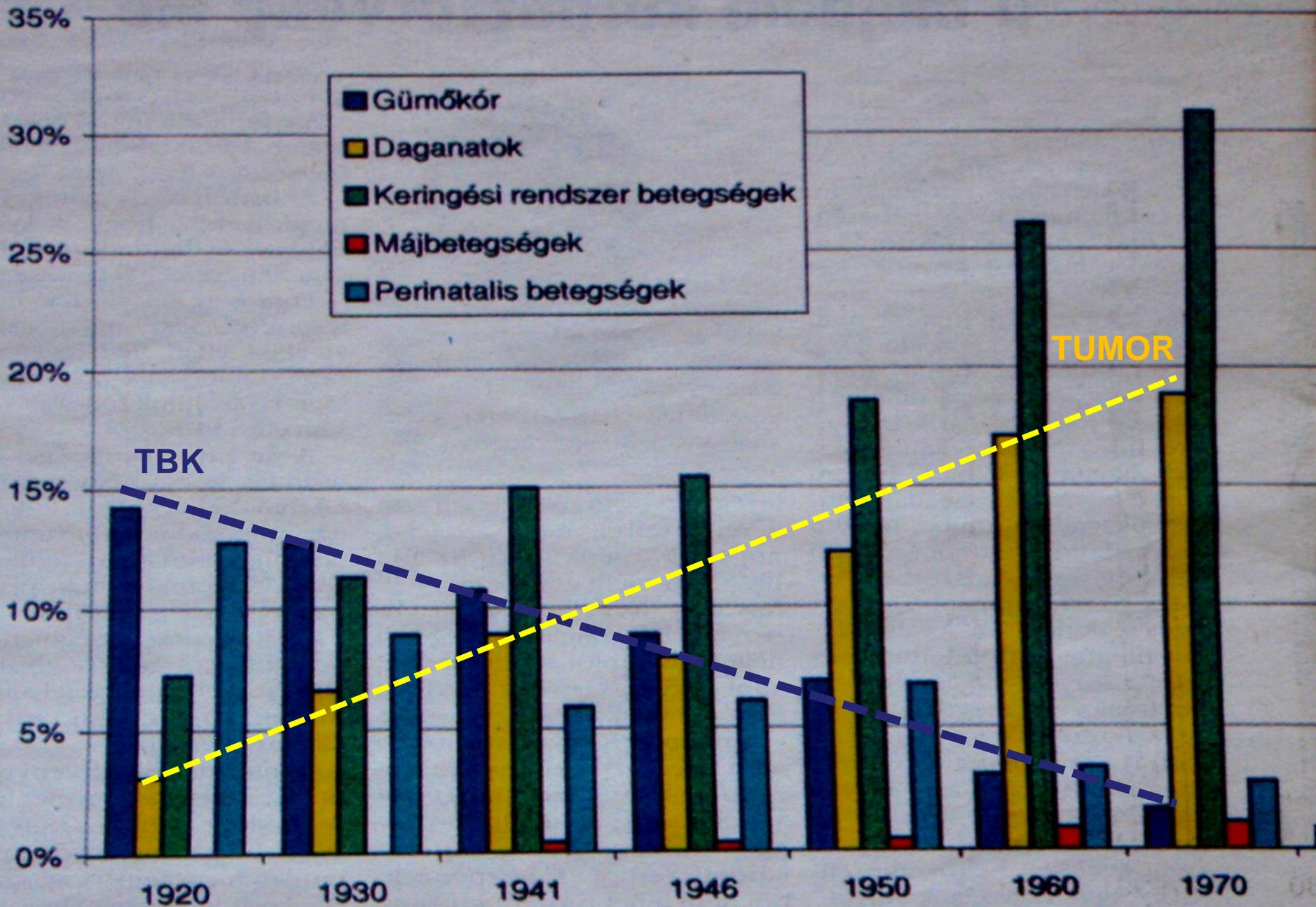


Figure 1.1 Age-adjusted cancer incidence rates for men by site, United States, 1973–1996. Rates are per 100,000 and are age-adjusted to the 1970 US standard population. (Data adapted from the LAG Ries, CL Kosary, BF Hankey, et al. [eds], *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999.)

Todesursachen in Ungarn



Ursachen der Tumorentstehung

- 1703 Brustkrebs der Nonnen (Bernardino Ramazzini)
- 1778 Hautkrebs des Hodensacks bei Schornsteinfeger (Pott)
- 1870 Hautkrebs der Hände bei Teerarbeiter
- 1900 Blasenkarzinomen bei Anilinarbeitern
- 1902 Leukämie und Sarkom bei Geflügel durch Rous-Virus
- 1917 Hautkrebs nach langdauernder Teerbepinselung bei Kaninchen (Yamagiva und Ichikawa)

1930 Anthracen-Abkömmlinge:

3,4-Benzpyren; 3-Methylcholantren + mikrosomale Enzyme



Epoxyde

1910, 1966 Bronchuskrebs und Pleuramesotheliom nach Asbestexposition+ Epoxyde

im Organismus gebildete

aliphatische und aromatische Metaboliten

mit toxischer, mutagener und karzinogener Wirkung

Arzneimitteln und anderen körperfremden Stoffen

unvollständige Verbrennung: Tabakrauch (Verbrennungstemperatur.)

Ofenheizung

Abgase aus Verbrennungsmotoren

Physikalische Ursachen der Tumorentstehung

ionisierende Strahlungen:

α -, β -, γ -Strahlen

Röntgenstrahlen

bestimmte Anteile der UV-
Strahlung

Wärme

Karzinogenese = Entstehung von Malignomen

Karzinogene - kanzerogene = Krebs erzeugende Faktoren

physikalische Einflüsse: ionisierende Strahlung

α -, β -, γ -Strahlen, Röntgenstrahlen - Po, Ra, U
Bronchialkarzinomen bei Bergarbeitern in
Schneeberg und Jachimstahl

radioaktive Isotope –Thorotrast (ThO₂)

Angiosarkom in Leber und Niere

Hiroshima Überlebenden - vor allem Leukämien

Tschernobyl Reaktorunfall - Cäsium 137, Jod 131 →

BRD Tumorrates erhöht um etwa 0,01-0,02% =

1000 Krebskranken/Jahr

bestimmte Anteile der UV-Strahlung

chronische Verbrennung

Kangri-Krebs: Hautkrebs in Kaschmir infolge

strahlender Hitze des unter den Kleidern

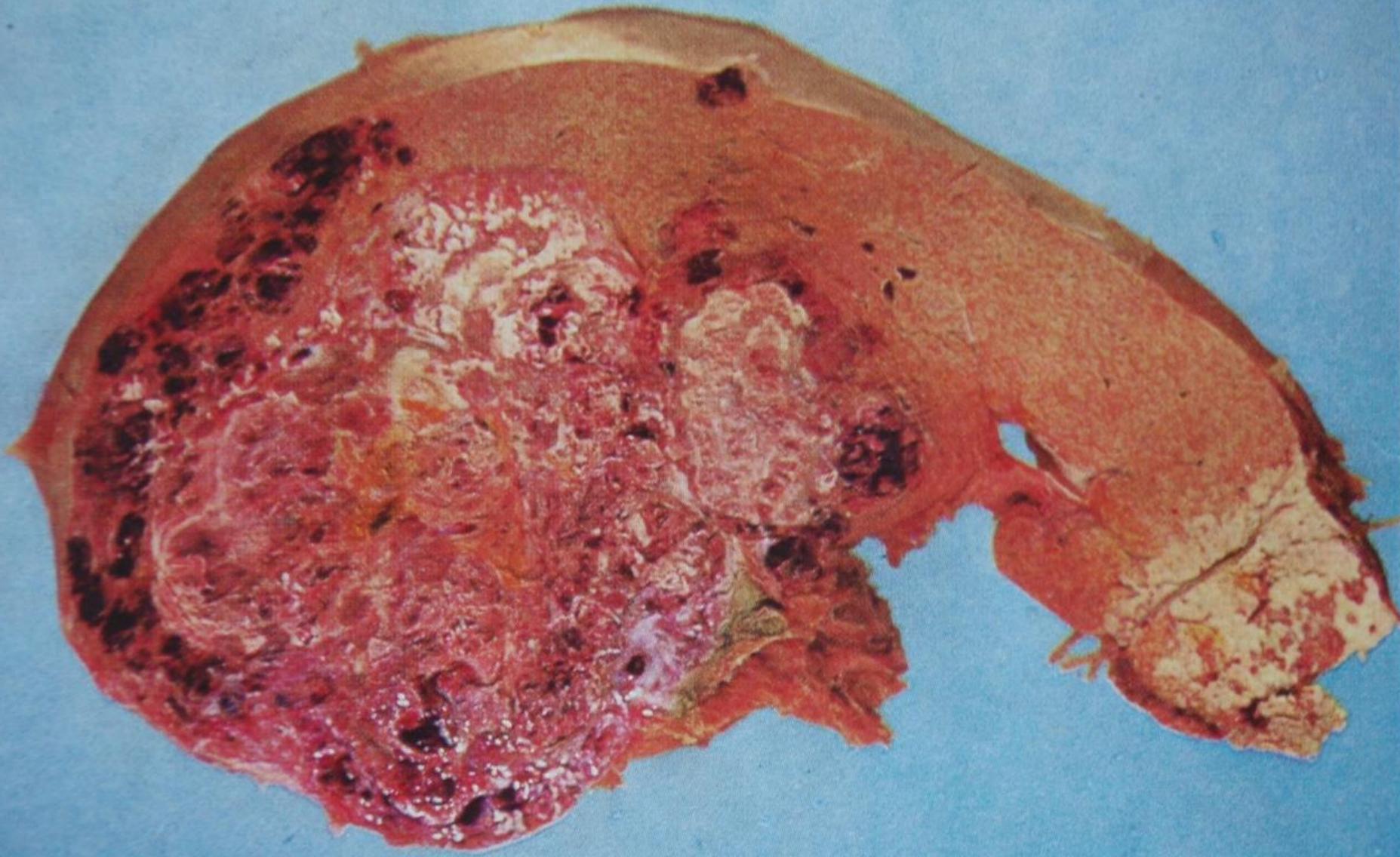
getragenen Holzkohlenöfchens

Fistelrand – in Osteomyelitis – ständige Proliferation

Narben – Lungentuberkulose oder Infarkt – Adeno-Ca

Asbestexposition: Bronchuskrebs

Pleuramesotheliom



Malignes Hämangioendotheliom (Sarkom) der Leber

Physikalische Einwirkungen

Strahlen – Hautkarzinome

Strahlenfibromatose

Sarkome

Leukämien (Schneeberg, Hiroshima)

Fremdstoffe (Sarkome)

Asbest – Mesotheliom

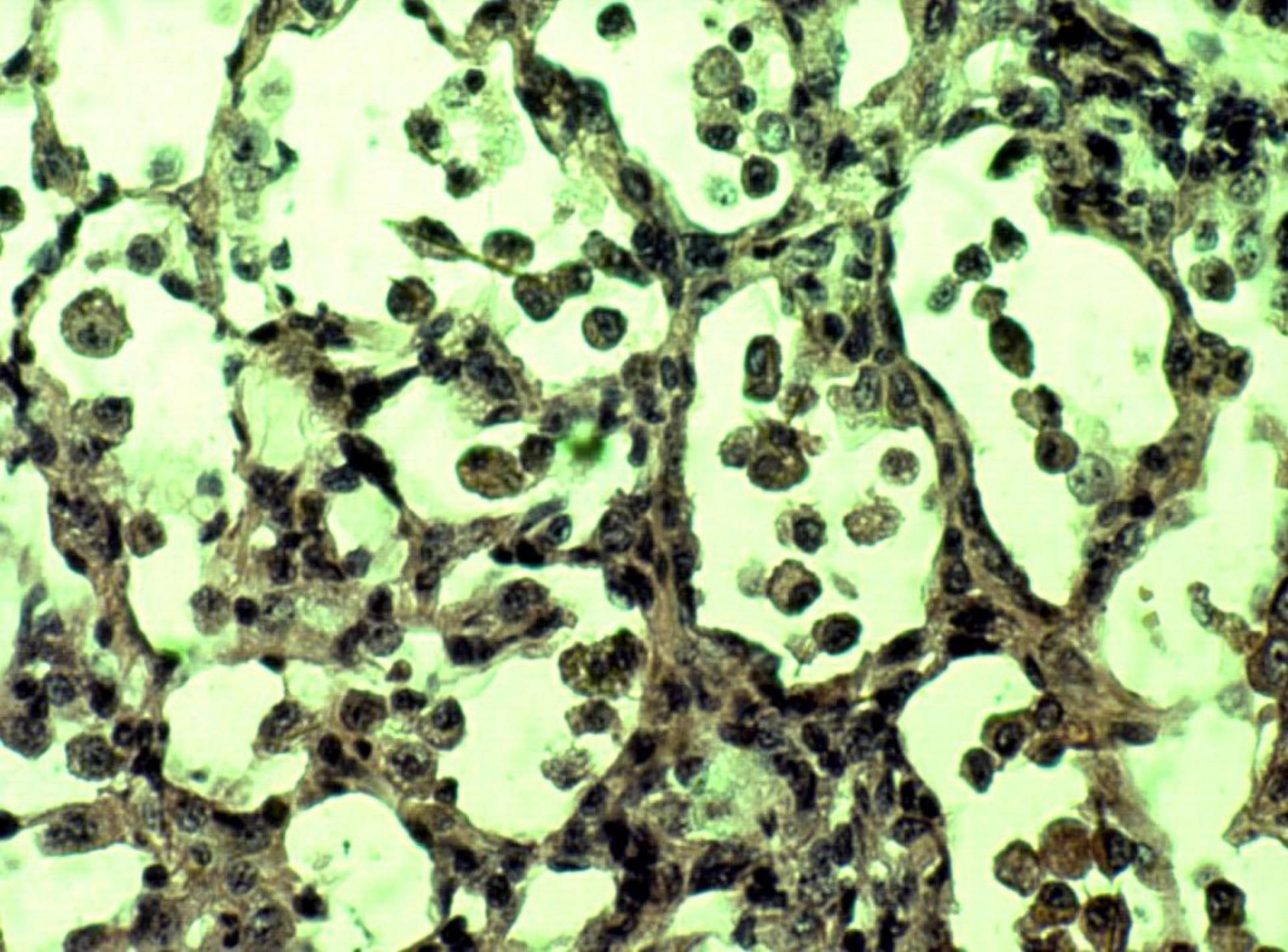
Bronchialkarzinomen

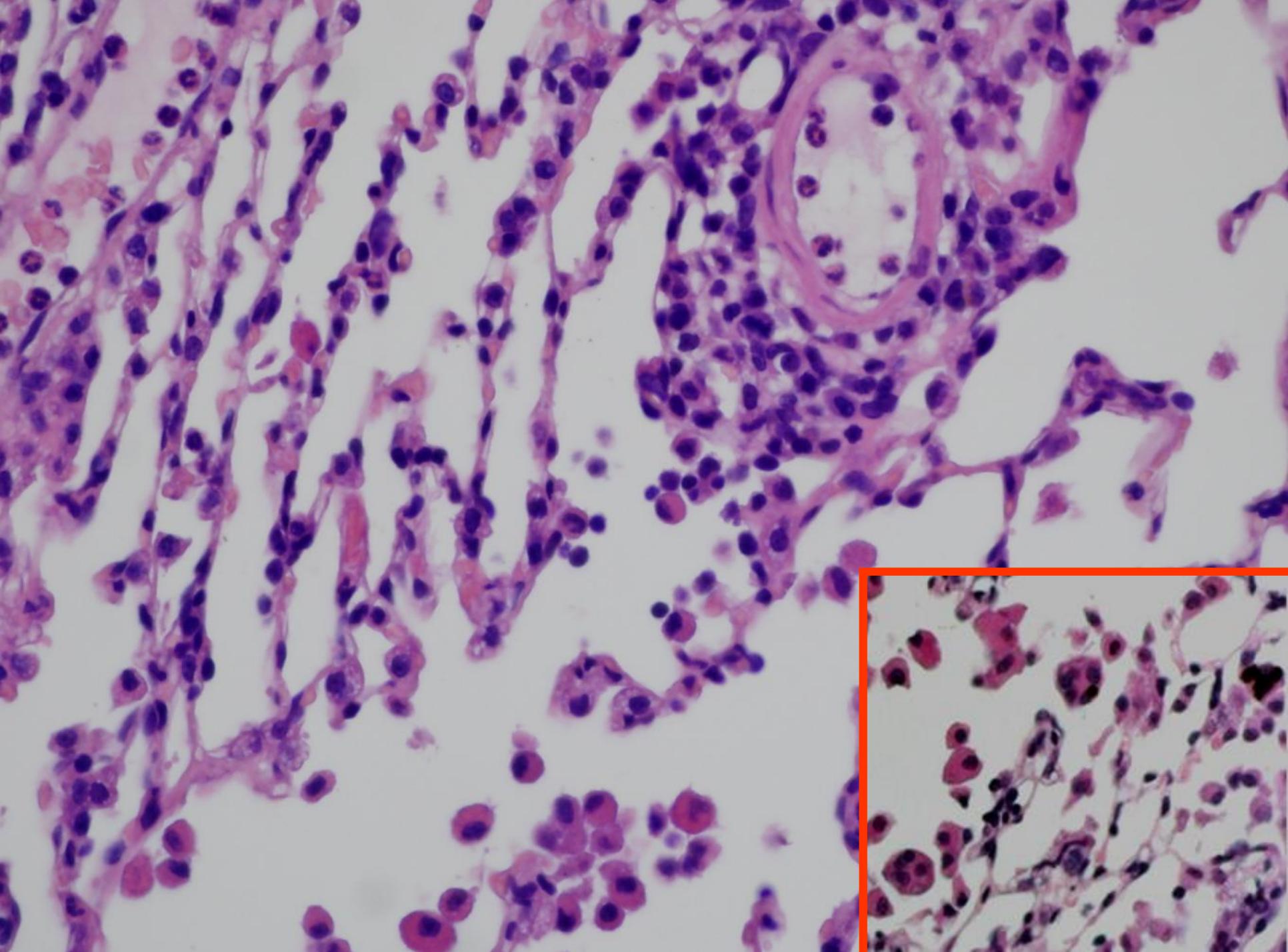


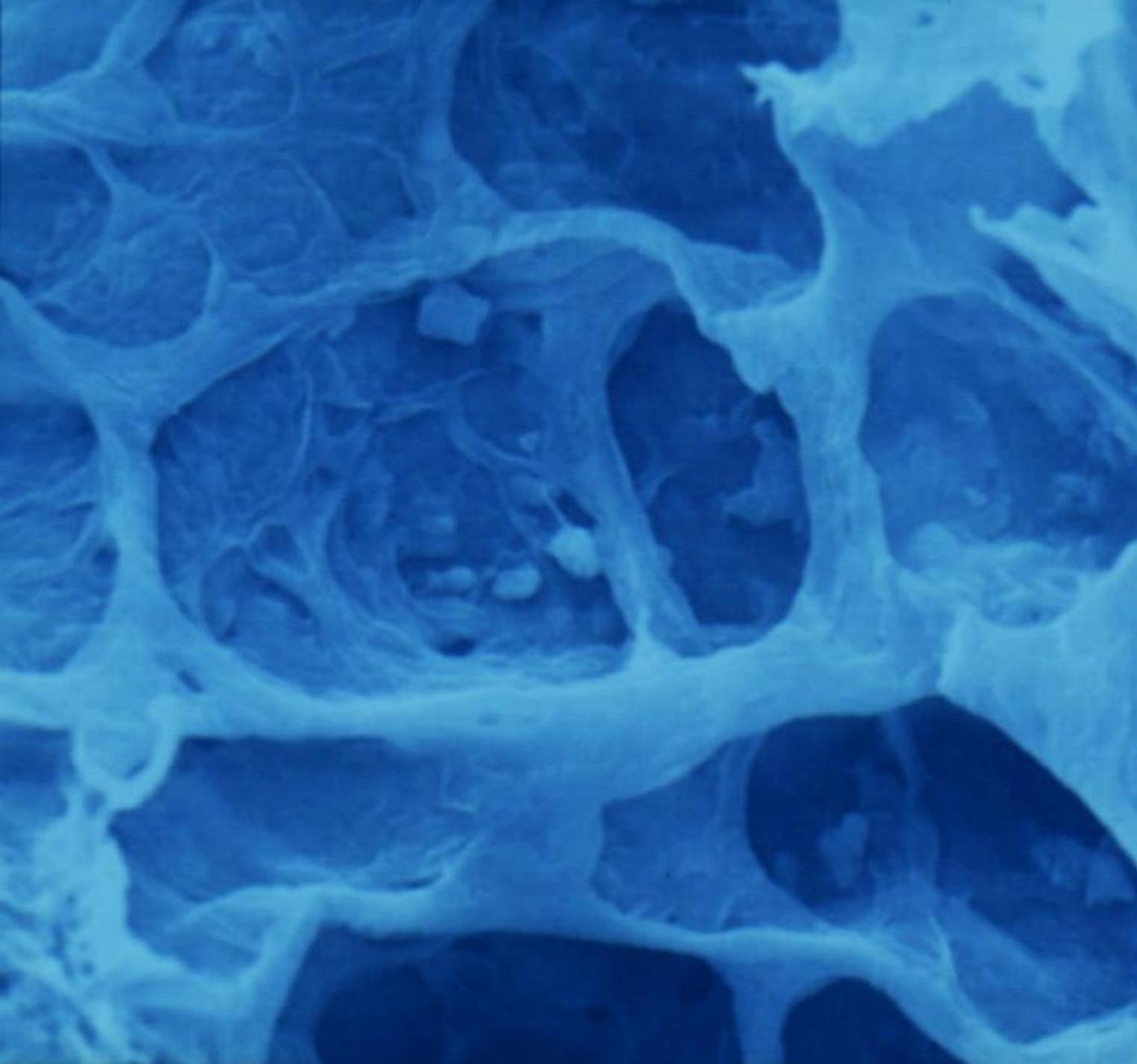
Solare Keratose

Krebserkrankung kann entstehen, wenn die Brandnarben
der Spontanheilung überlassen sind
Fälle von Brandnarbenkrebs nach einer Hauttransplantation sind selten.









30 kV

13 mm

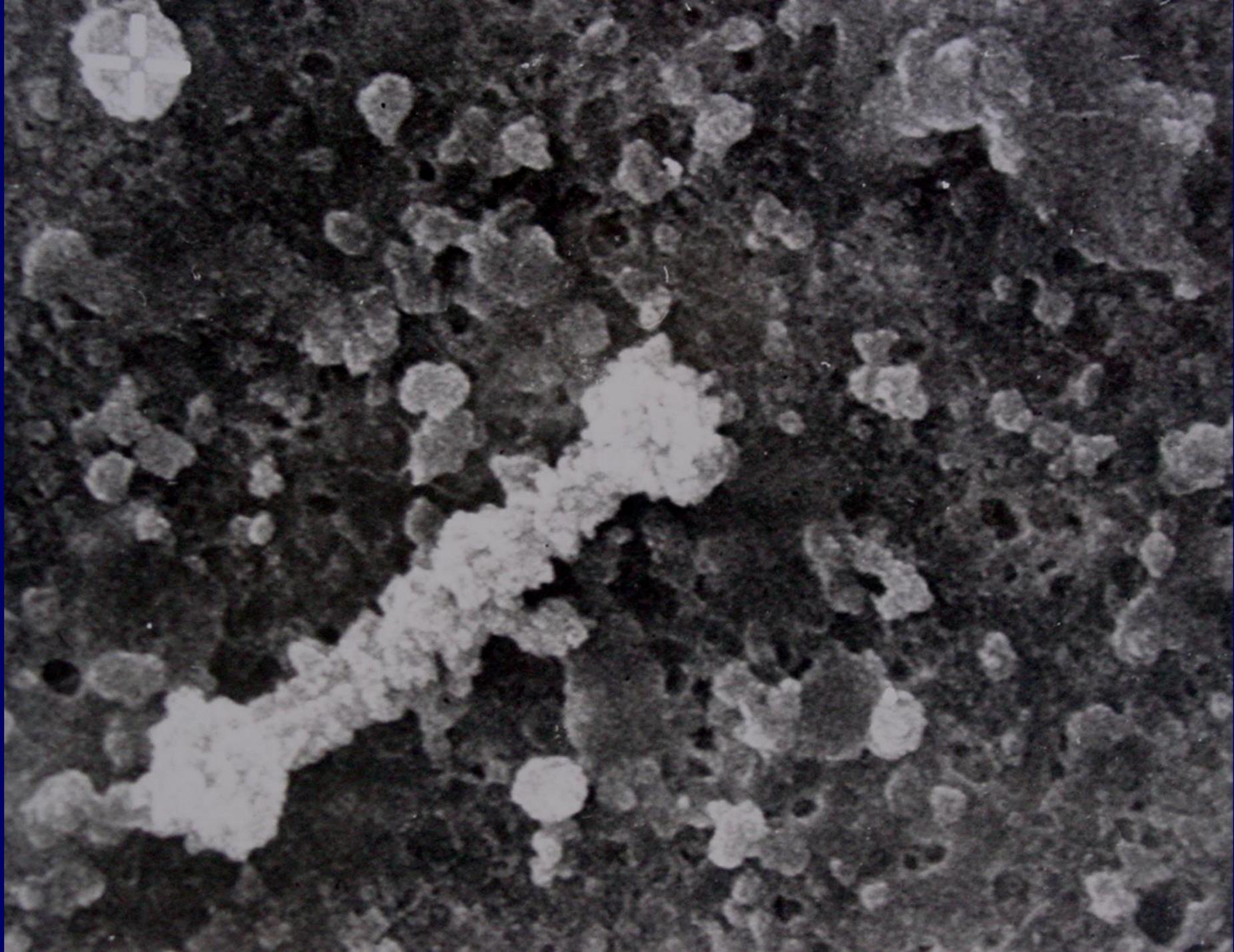
x 500

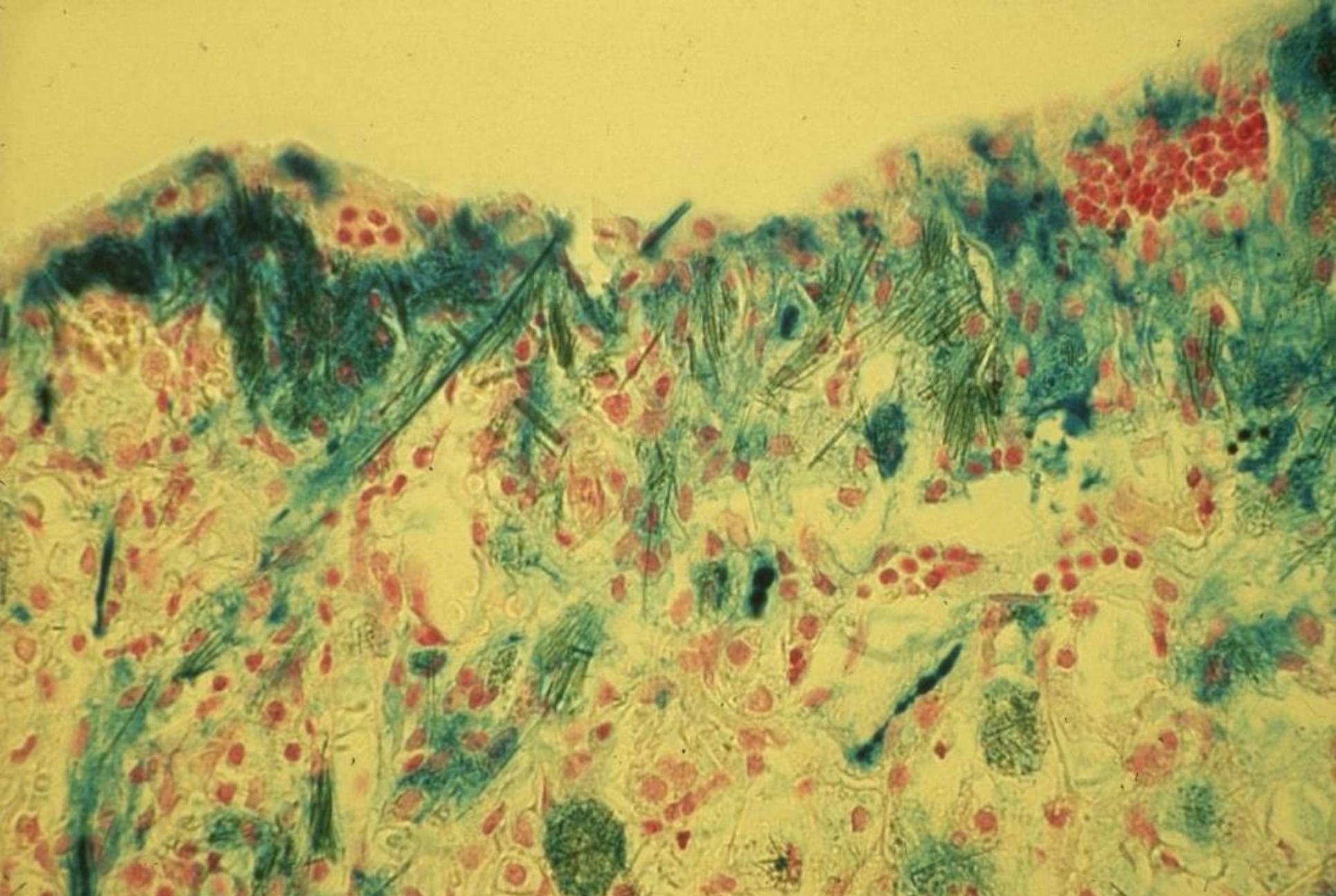
20 μ m

3649

S 418/6
RA 43

K-M M
BHL B0





subpleurale und penetrierende Asbestfaser



30 kV

15 mm

x 3000

3 μm

6538

RB ST
13 ROM

SEM 10

Chemische Kanzero-genese

Karzinogenese durch Chemikalien

lokale oder resorptive Karzinogene

- sie können
- a) die Häufigkeit von spontan entstehenden Tumoren steigern
 - b) die Latenzzeit solcher Tumoren verkürzen
 - c) selbst zur Bildung von Tumoren führen

Kaninchen (Yamagiva und Ichikawa)

1930 Anthracen-Abkömmlinge: 3,4-Benzpyren

3-Methylcholantren (Kennaway und Cook)

+ mikrosomale Enzyme



Epoxyde

Vorkommen: unvollständige Verbrennung:

Tabakrauch (Verbrennungstemperatur!!!),

Ofenheizung

Abgase aus Verbrennungsmotoren

aromatische Amine

1895 Blasenkrebs in einer Anilinfabrik (Rehn)

Wirkstoff: β -Naphthylamin nach Hydroxylierung

in der Leber durch Glukuronidbindung entgiftet

mit der Niere ausgeschieden

Urothel - Glukuronidaseaktivität

Benzidin, Buttergelb

meist elektrophile, anorganische und organische Verbindungen

manche wirken vor allem bei lokaler Applikation

z.B. 20-Methylcholantren

bestimmte aromatische Kohlenwasserstoffe und Amine die unter anderem bei unvollständiger Verbrennung von organischem Material

entstehen Alkylanzien

nicht aromatische Nitroverbindungen v.a. die Nitrosamine

als Konservierungsstoffen verwendeten Nitraten und Nitriten

halogenierte aliphatische Stoffe

verschiedene Naturstoffe: Aflatoxine, bestimmte Alkaloide (Pyrrolizidin-Alkaloide)

anorganische Verbindungen von As, Be, Pb, Cr, Cd, Ni

meist elektrophile, anorganische und organische Verbindungen

manche wirken vor allem bei lokaler Applikation, z.B. Methylcholantren
bestimmte aromatische Kohlenwasserstoffe und Amine die unter anderem bei
unvollständiger Verbrennung von organischem Material
entstehen Alkylanzien

nicht aromatische Nitroverbindungen v.a. die Nitrosamine
als Konservierungsstoffen verwendeten Nitraten und Nitriten

halogenierte aliphatische Stoffe

3,4-Benzpyren; 3-Methylcholantren + mikrosomale Enzyme



Epoxyde

Vorkommen: unvollständige Verbrennung: Tabakrauch
(Verbrennungstemperatur!!!)

Ofenheizung

Abgase aus Verbrennungsmotoren

verschiedene Naturstoffe: Aflatoxine, Difuran, Cumarin Derivate
bestimmte Pyrrolizidin Alkaloide

anorganische Verbindungen von As, Be, Pb, Cr, Cd, Ni

bestimmte Festkörper z.B. Asbeststaub

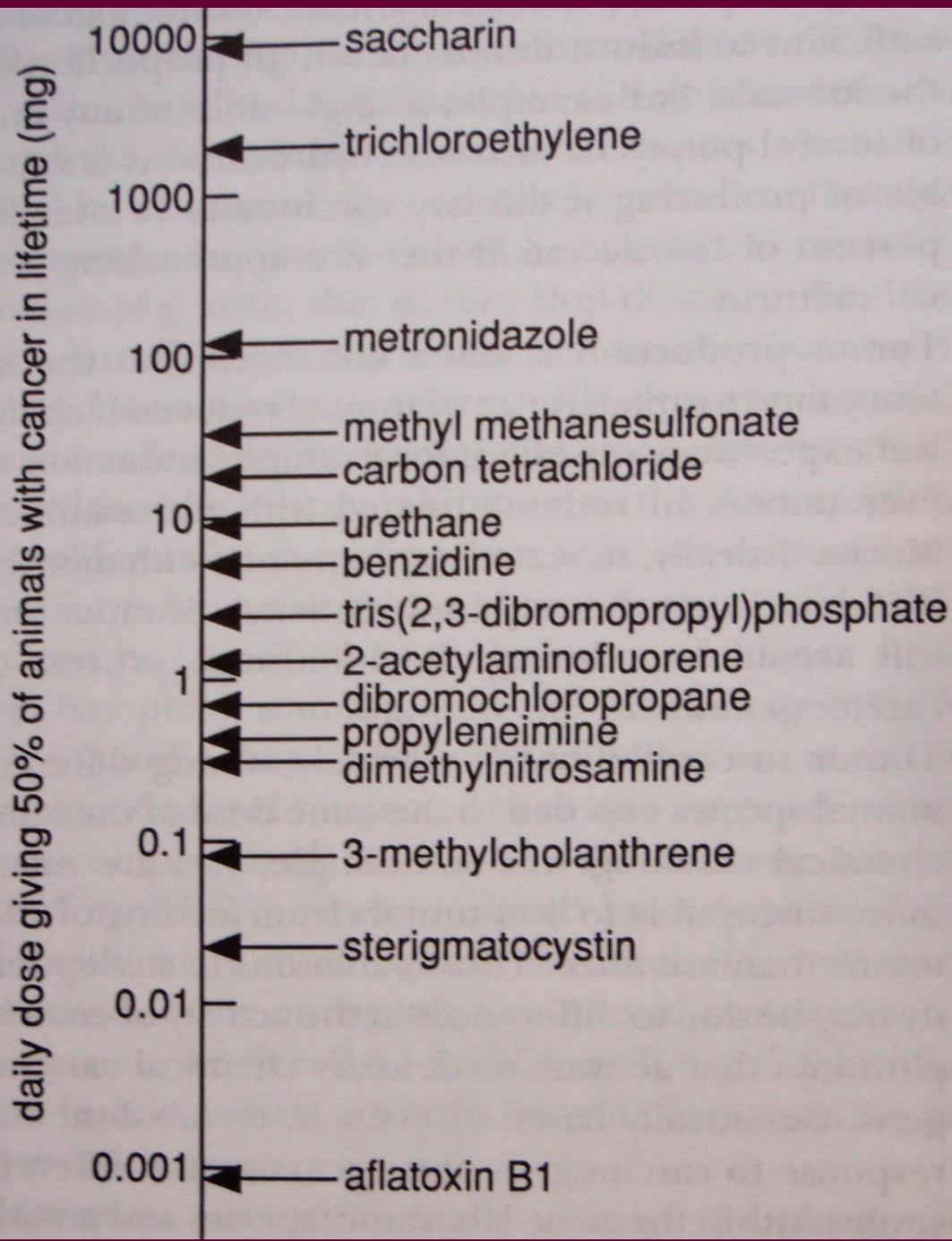
Berufskarzinogene falls gewerblich genutzt

chemische Karzinogene beim Menschen

Substanz

Tumorlokalisation

Ruß, Teer, Öle	Haut, Lunge
+ Zigarettenrauch	Lunge
2-Naphthylamin	Harnblase
Benzidin, Benzol	Harnblase
Nickelverbindungen	Lunge, Nasennebenhöhlen
Chromverbindungen	Lunge
Cadmiumoxyd	Lunge
Asbest	Lunge, Pleura
Arsenverbindungen	Haut, Lunge
+ Vinylchlorid	Leber, Gehirn, Lunge
Senfstoffe (mustards)	Lunge
+ Diäthylstilböstrol	Vagina
+ Phenazetin	Nierenbecken
+ Orale Kontrazeptiva	Leberadenome (benigne)
Cloramphenicol	Leukämie, Knochenmark
Cyclophosphamid	Leukämie, Knochenmark
+ Östrogen (postmenopausal)	Endometrium
Betelnuß	Mundschleimhaut
Aflatoxine	Leber
Radioisotope:	
Phosphor	Akute Leukämie
Radium	Osteosarkom, Karzinome
Thorotrast	Angiosarkome



Karzinogenetische Potenzial verschiedeener Chemikalien

Tierversuche

Nitrosamine karzinogene Verbindungen durch Enzyme
Alkylierung der Zellbestandteile

Naturprodukte Adlerfarn- Blasentumore bei Rindern

1960 *Aspergillus flavus* – Aflatoxine – Truthahn-Epidemie

weitere Verbindungen

Arsen – Hautkarzinome

Hämangiosarkome der Leber

Blei, Chromat

Vinylchlorid – Hämangiosarkome der Leber

Ernährungsfaktoren

Fett ⇒ Kolorektale Karzinome

Gallenblasekarzinome

Mamma und Endometriumkarzinome

Pflanzenfaser schützen !!!

chemische Karzinogene beim Menschen

Substanz	Tumorlokalisation
Ruß, Teer, Öle	Haut, Lunge
+ Zigarettenrauch	Lunge
2-Naphthylamin	Harnblase
Benzidin, Benzol	Harnblase
Nickelverbindungen	Lunge, Nasennebenhöhlen
Chromverbindungen	Lunge
Cadmiumoxyd	Lunge
Asbest	Lunge, Pleura
Arsenverbindungen	Haut, Lunge
+ Vinylchlorid	Leber, Gehirn, Lunge
Senfstoffe (mustards)	Lunge
+ Diäthylstilböstrol	Vagina
+ Phenazetin	Nierenbecken
+ Orale Kontrazeptiva	Leberadenome (benigne)
Cloramphenicol	Leukämie, Knochenmark
Cyclophosphamid	Leukämie, Knochenmark
+ Östrogen (postmenopausal)	Endometrium
Betelnuß	Mundschleimhaut
Aflatoxine	Leber
Radioisotope:	
Phosphor	Akute Leukämie
Radium	Osteosarkom, Karzinome
Thorotrast	Angiosarkome

Biologische Ursachen

Onkogenese durch Viren

die Fähigkeit besitzen normale Zellen in Tumorzellen umzuwandeln
Neoplasmen bzw. Leukämien zu erzeugen

Integration des aktiv bleibenden Virusgenoms in die Zelle

bei DNS-Viren - die Virus-DNS

bei RNS-Viren das von der Virus-RNS mittels reverser Transcriptase
kodierte DNS-Stück an Zell-DNS gebunden ist

Phänotyp der Zelle verändert, Wachstumsbeschränkung aufgehoben

Papova Viren = Papilloma-, Polyoma-, und vakuolosierenden Viren
aus Warzen der Menschen isoliert

humanes Papilloma-Virus 16 und 18 → Kollum, Vagina, Vulva, Anus, Penis
karzinom - HPV 16 protein destabiliziert den p53
unterdrücken die immunologische Abwehr - Immunsuppression

Epstein-Barr Virus EBV - Virus der Herpesgruppe
mehr als hundert EBV Gene aber nur 9 in immortalisierten Zelle

Burkitt-Lymphom und Nasopharyngeal-Karzinom - EBV ist Kofaktor

verursacht Lymphoproliferative Krankheiten in AIDS and
in organtransplantierten Patienten

Herpes 8 ⇒ Kaposí Sarkom

Hepatitis B und C Virus - Leberzellkarzinom 200x heufiger
kontinuierliche Leberzellnekrose, ständige Regeneration → Genfehler

T-zell Lymphom/Leukämie Virus der Erwachsenen: Akute T-cell-Leuk.
Retrovirus

Onkogene (geschwulsterzeugende) Viren

Erythroleukämie bei Hühnern (1908)

Rous Sarkome (1910)

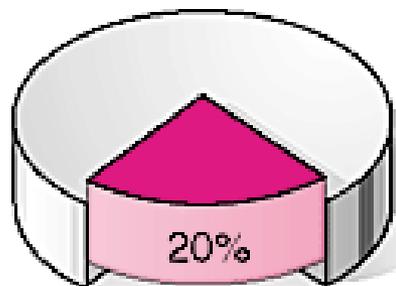
Papillomen bei Kaninchen (1930)

Lymphoproliferative Hautläsion

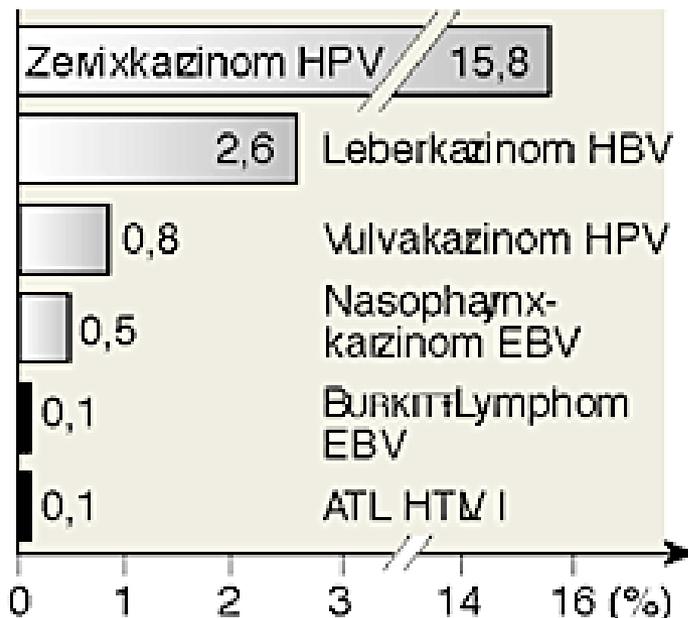
Zytomegalievirus ⇒ Prostata, Zervix, Kolonkarzinom

Pockenviren ⇒ Molluscum contagiosum

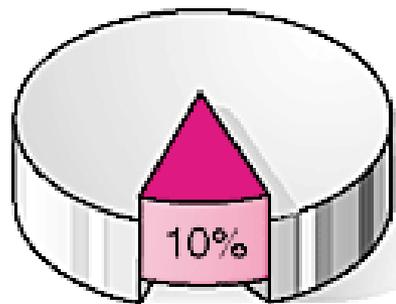
Frauen



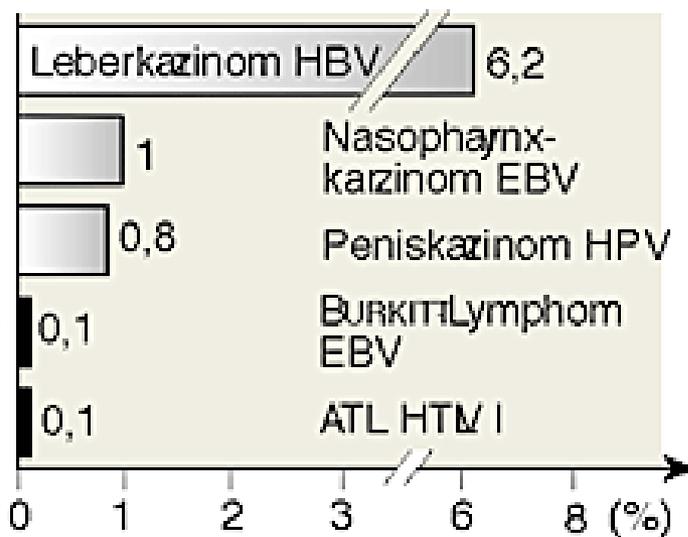
virusassoziierte
maligne Tumoren



Männer



virusassoziierte
maligne Tumoren



Tumorviren: Anteil virusassoziiierter Tumoren bei Frauen und Männern weltweit

ATL = T-Zell-Leukämie
der Erwachsenen

HBV = Hepatitis-B-Virus

HPV = humanes Papilloma-Virus

EBV = Epstein-Barr-Virus

HTLV I = humane T-Zell-Leukämie

von **Staphylococcus aureus** gebildetes
(1978, erstmalig in den USA beobachtete) Ektotoxin Schock

andere biologische Karzinogene:

Helicobacter pylori

Stäbchenbakterien mit Hakenform in der Magenschleimhaut durch
Amoniakbildung überlebt und Antrumgastritis induziert

Pathogenetischer Faktor für die Entstehung von *Ulcera ventriculi*
und *duodeni*

Magenkarzinom

Magenlymphom

Schistosoma haematobium

Bilharziose: chronische Infektionskrankheit in Subtropen und Tropen

langdauernde Entzündung

chronische Urozystitis - Granulomen, Polypen

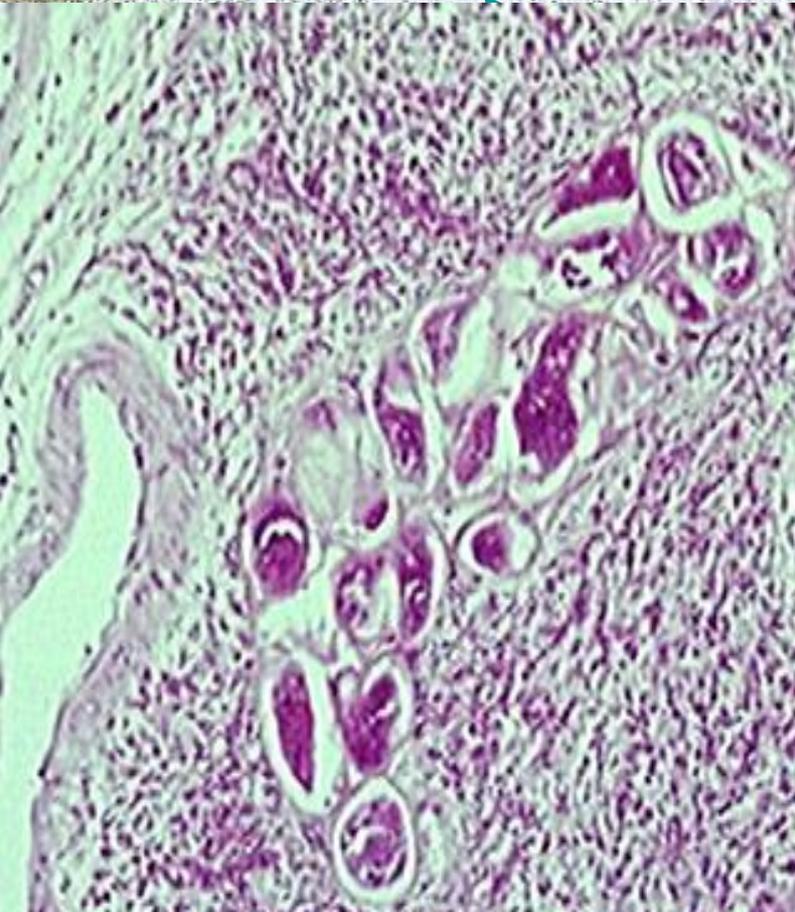


Blasenkrebs





Urinsediment.



Schistosomiasis urogenitalis

Blasenbilharziose

im Nilgebiet als „Ägyptische Hämaturie“.

Infektionskrankheit in Tropen und Subtropen

Inzidenz nimmt weltweit zu aufgrund von

Bewässerungsprojekten

Dammbauten

derzeit ca. 300 millionen Infizierte

Schistosoma haematobium, führt zu chronischer
Zystitis

granulomatös und polypös

Symptomen: Tenesmen

Hämaturie

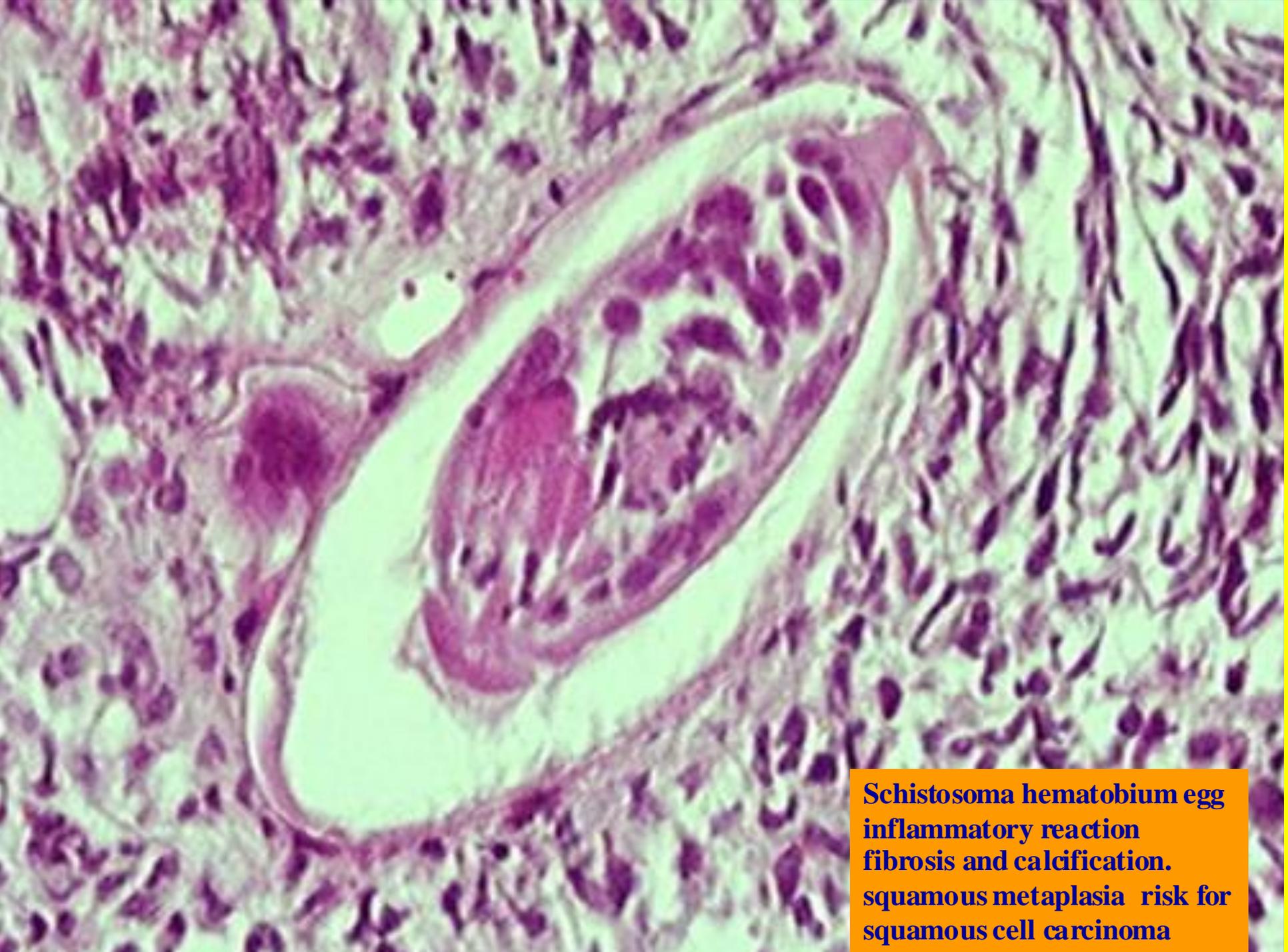
Steinbildung

Harnleitererweiterung und

Hydronephrose

gelegentlich entwickelt sich

Blasenkrebs



**Schistosoma hematobium egg
inflammatory reaction
fibrosis and calcification.
squamous metaplasia risk for
squamous cell carcinoma**

modifizierbare Risikofaktoren

in den Industrieländern erkrankt **jede achte bis zehnte Frau an Brustkrebs**
seit der Steinzeit hat sich die Rate um mehr als den Faktor 100 erhöht.
Gemeint sind weniger die Karzinogene **in Autoabgasen oder Zigaretten**

einen größeren Einfluss haben das **Alkoholkonsum, Adipositas**
Bewegungsmangel und die Hormonersatztherapie
Zahl der Kinder, das Alter bei der ersten Schwangerschaft

nicht modifizierbare Risikofaktoren

eine **frühe Menarche und eine späte Menopause**
die **Körpergröße**
die **Familienanamnese**

katholische Nonnen haben ein sieben-achtfaches Risiko auf Brustkrebs
wesentlich seltener auf Endometrium- und Ovarialkarzinom

östrogenhaltige Hormonpräparate erhöhen Risiken von Thromboembolie
nach der Menopause auch das Brustkrebsrisiko

Innere Einflüsse

Inzuchtstämme

Speziesunterschiede

Individualdisposition

Defekte im DNS-Reperatursystem: Xeroderma pigmentosum

Progerie (Werner Syndrom)

Adenomatosis coli

Retinoblastom

Chromosomenanomalien

Li-Fraumeni-Syndrom – bei Kinder Weichteilsarkome

bei Mutter frühzeitiges Brustkarzinom

diskutiert : Defekte des p53-Signaltransduktionsweges

ein Locus wurde kürzlich auf [Chromosom 1](#) identifiziert

Syndrom vergesellschaftete

family cancer – Mamma und Kolorektal Karzinom 5%

Surveillance – Immunüberwachung

physiologische Geschehen zur Verhinderung von Tumorwachstum

durch das Immunsystem: T und B Lymphozyten

Killerzellen, Makrophagen

NK zellen

Antikörper

Risikosituationen für einige wichtige Neoplasien I.

Tumor	Risiko-Situationen
Magen	Chron. Gastritis mit perniziöser Anämie teilresezierter Magen hohe Konsumption von geräucherten Speisen
Dickdarm, Rektum	familiäre Polypose des Dickdarms Kohlehydrat- und Fett-reiche und Ballaststoff-arme D Chron. Colitis ulcerosa, M. Crohn
Lunge und Bronchien	Zigarettenraucher Bergwerksarbeiter Industriearbeiter mit Asbestexposition

Risikosituationen für einige wichtige Neoplasien II.

Brustdrüse

Nulliparität, späte Gravidität
familiäres Risiko

Gebärmutterhals

früher Geschlechtsverkehr, häufiger Partnerwechsel
HSV- und HPV-Infektion
niederer sozio-ökonomischer Status

Haut

UV-Exposition (Seeleute, Landwirte)

Pleuramesotheliom

Asbest-Exposition

Leberkarzinom

Afrika (Aflatoxin)
HBV-Infektion
Leberzirrhose

Harnblase

Zigarettenraucher
Arbeiter in chemischer Industrie

Leukämien

Strahlenexponierte

Beim Menschen bekannte genetisch bedingte Tumor-Syndrome

Familiäre multiple endokrine Adenomatose Typ I.

Testikuläre Feminisierung – Keimstrangtumoren intersexual

Androgen-Resistenz Sy.: Karyotyp XY, Fenotyp intersexual, X chromosomal rezessiv erblich

Retinoblastom

Neurofibromatose Recklinghausen

Down-Syndrom – Leukämien

Xeroderma pigmentosum – Hautkarzinome

Atrophoderma pigmentosum: autosomal rezessiv Lichtempfindlichkeit, DNS Reperaturdefekt

Familiäre polypose des Dickdarms ⇒ Dickdarmkarzinom

Fanconi-Syndrom – Leukämien

Störung des Transports von Aminosäuren und Glukose in Nierentubuli - Niereninsuffizienz

Geschlechts- und Organdysposition

bei Frauen Überwiegend Mamma und Genitaltumoren

Immundefektsyndrome – defiziente immune surveillance

Alter – Summation genetischer Schäden

Charakterische Altersgipfel

Kindertumoren – Hirntumoren

Leukämien

Knochentumore, Rhabdomyosarkome

Erbbare Neigung zur Nikotin- und Alkoholabhängigkeit

Umweltfaktoren – Magenkarzinom in Japan

Hautkrebse: bei rotharigen keltischen Einwanderer in

Australien

die Tumorbildung läuft in mehreren Schritten ab:

1. **initiationsphase** erfolgt eine irreversible Schädigung der Zellen
die Stoffe binden sich kovalent an DNS
und DNS-Strangbrüche stören die DNS-Reparatur
verursachen Änderungen der DNS-Konformation
sind aber wirksam nur unter Beteiligung eines Kokarzinogens
morphologisch sind die veränderten Zellen nicht erkennbar
2. **Promotionsphase** ist gekennzeichnet durch eine veränderte Genexpression
als Effekt eines kontinuierlich einwirkenden kompletten Karzinogens
oder eines Promotors = die Initiatorwirkung komplettierender Stoff
3. in der **Progressionsphase** erfolgt die endgültige Entwicklung des
präneoplastischen Herdes zum bösartigen Tumor
Voraussetzung ist das Versagen der immunologischen Surveillance

epigenetische Karzinogene

selbst nicht genotoxische Stoffe die erst nach Initiation wirken

erstrangig jeder Promotor

Hormone, Immunsuppressiva

Kokarzinogene die für das Wirksamwerden des Initiators unerlässlich sind

komplette Karzinoge

voll reaktive, d.h. den Gesamtvorgang der Tumorbildung (Initiation und Promotion)

auslösende Stoffe meist Mutagene – mit einem irreversiblen genotoxischen Effekt

→ DNS-Schädigung mit nachfolgend veränderter Genexpression