



Allgemeine Tumorlehre II.

Tumor Epidemiologie

András Kiss Dr. med., D.Sc.

II. Institut für Pathologie



250 Jahre EXZELLENZ
in medizinischer Lehre,
Forschung & Innovation
und Krankenversorgung

2021

Was ist Karzinogenese ?

**Entstehungsweg der Tumoren
Entartung einer normalen Zelle zu
böartigem Phentyp.**





NEOPLASIE

Krebs ist eine GENETISCHE
Krankheit !!

Die Wirkung eines kranken Gen oder
eine Kooperation mehreren Gene !

ONKOGENE (z. B. EGFR Familie, ras Familie)

und

TUMORSUPPRESSORGENE



Gestörte Regulation der Zellproliferation und Zelltodes

- ⇒ Protoonkogene – Onkogene
- ⇒ Suppressor Gene, Tumorsuppressor Gene
- ⇒ Wachstum Faktoren/Citokine, Rezeptoren
- ⇒ Regulation des Zellzyklus
- ⇒ Dysregulation der Zellalterung
- ⇒ Dysregulation der Apoptose



Tumorsuppressorgene

- Funktion: Hemmung der Zellproliferation
 - ↳ Signal Transduktion, Regulation der Proliferation, Genom Stabilität, Korrektur der Replikationsfehler oder Mutationen, Induktion der Apoptose
- Konsequenz: Verlust der Funktion
 - ↳ Recessive (Ausnahme p53)
 - ↳ Retinoblastom Genfamilie (RB)- Zell Zyklus Regelung, Apoptose, génhiba javítás: Deletion, Punktmutation
Folge: das Fehlen der Proteine
 - ↳ TP53 – p53
 - ↳ NF-1, -2 (Neurofibromatose I)
 - ↳ WT-1 (Wilms tumor)
 - ↳ DCC (Kolon cc)
 - ↳ BRCA1, 2 (Brust cc)
 - ↳ PTEN (Prostata cc)



Published in final edited form as:

Science. 2013 March 29; 339(6127): 1546–1558. doi:10.1126/science.1235122.

Cancer Genome Landscapes

Bert Vogelstein, Nickolas Papadopoulos, Victor E. Velculescu, Shibin Zhou, Luis A. Diaz Jr., and Kenneth W. Kinzler*

The Ludwig Center and The Howard Hughes Medical Institute at Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, Baltimore, MD 21287, USA

Abstract

Over the past decade, comprehensive sequencing efforts have revealed the genomic landscapes of common forms of human cancer. For most cancer types, this landscape consists of a small number of “mountains” (genes altered in a high percentage of tumors) and a much larger number of “hills” (genes altered infrequently). To date, these studies have revealed ~140 genes that, when altered by intragenic mutations, can promote or “drive” tumorigenesis. A typical tumor contains two to eight of these “driver gene” mutations; the remaining mutations are passengers that confer no selective growth advantage. Driver genes can be classified into 12 signaling pathways that regulate three core cellular processes: cell fate, cell survival, and genome maintenance. A better understanding of these pathways is one of the most pressing needs in basic cancer research. Even now, however, our knowledge of cancer genomes is sufficient to guide the development of more effective approaches for reducing cancer morbidity and mortality.

Glossary

Adenoma	A benign tumor composed of epithelial cells.
Alternative lengthening of telomeres (ALT)	A process of maintaining telomeres independent of telomerase, the enzyme normally responsible for telomere replication.
Amplification	A genetic alteration producing a large number of copies of a small segment (less than a few megabases) of the genome.
Angiogenesis	the process of forming vascular conduits, including veins, arteries, and lymphatics.

Benign tumor	An abnormal proliferation of cells driven by at least one mutation in an oncogene or tumor suppressor gene. These cells are not invasive (i.e., they cannot penetrate the basement membrane lining them), which distinguishes them from malignant cells.
Carcinoma	A type of malignant tumor composed of epithelial cells.
Clonal mutation	A mutation that exists in the vast majority of the neoplastic cells within a tumor.
Driver gene mutation (driver)	A mutation that directly or indirectly confers a selective growth advantage to the cell in which it occurs.
Driver gene	A gene that contains driver gene mutations (Mut-Driver gene) or is expressed aberrantly in a fashion that confers a selective growth advantage (Epi-Driver gene).
Epi-driver gene	A gene that is expressed aberrantly in cancers in a fashion that confers a selective growth advantage.
Epigenetic	Changes in gene expression or cellular phenotype caused by mechanisms other than changes in the DNA sequence.
Exome	The collection of exons in the human genome. Exome sequencing generally refers to the collection of exons that encode proteins.
Gatekeeper	A gene that, when mutated, initiates tumorigenesis. Examples include <i>RB</i> , mutations of which initiate retinoblastomas, and <i>VHL</i> , whose mutations initiate renal cell carcinomas.

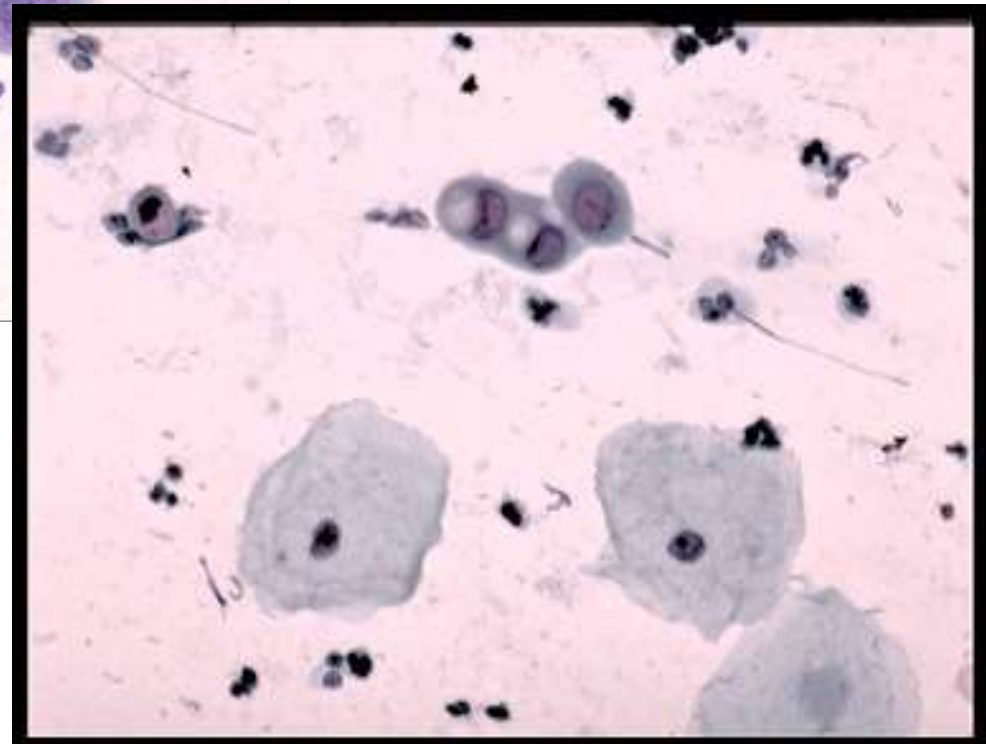
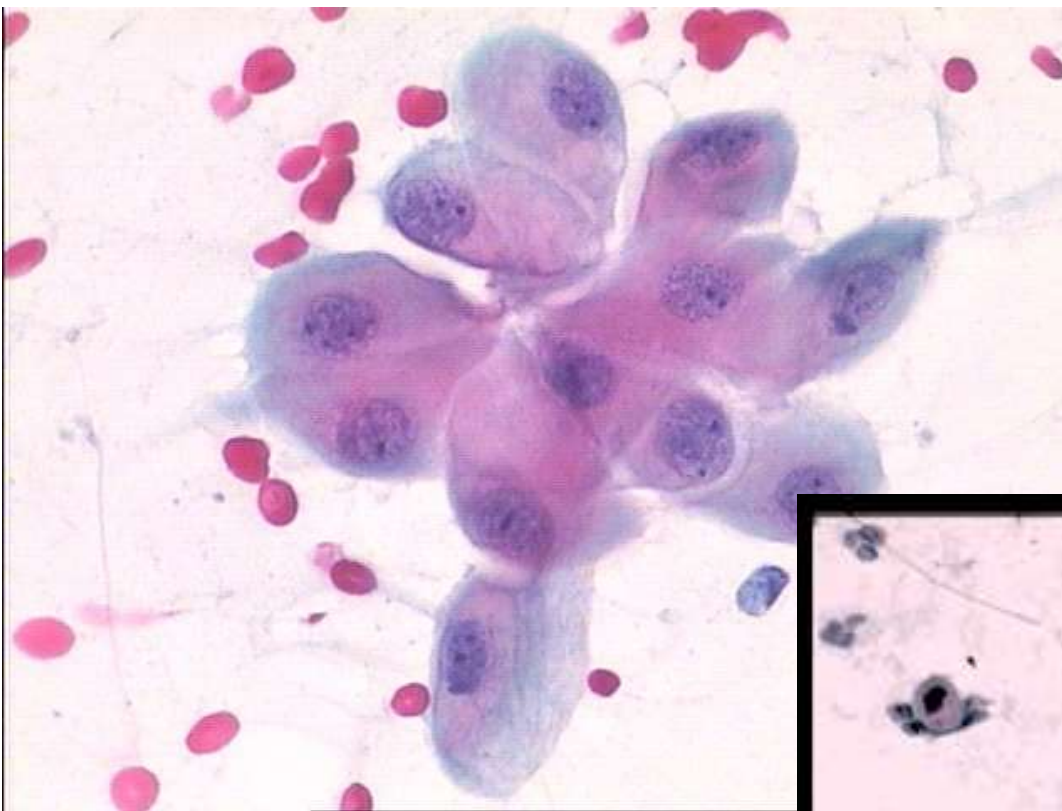
Germline genome	An individual's genome, as inherited from their parents.
Germline variants	Variations in sequences observed in different individuals. Two randomly chosen individuals differ by ~20,000 genetic variations distributed throughout the exome.
Human leukocyte antigen (HLA)	A protein encoded by genes that determine an individual's capacity to respond to specific antigens or reject transplants from other individuals.
Homozygous deletion	Deletion of both copies of a gene segment (the one inherited from the mother, as well as that inherited from the father).
Indel	A mutation due to small insertion or deletion of one or a few nucleotides.
Karyotype	Display of the chromosomes of a cell on a microscopic slide, used to evaluate changes in chromosome number as well as structural alterations of chromosomes.
Kinase	A protein that catalyzes the addition of phosphate groups to other molecules, such as proteins or lipids. These proteins are essential to nearly all signal transduction pathways.

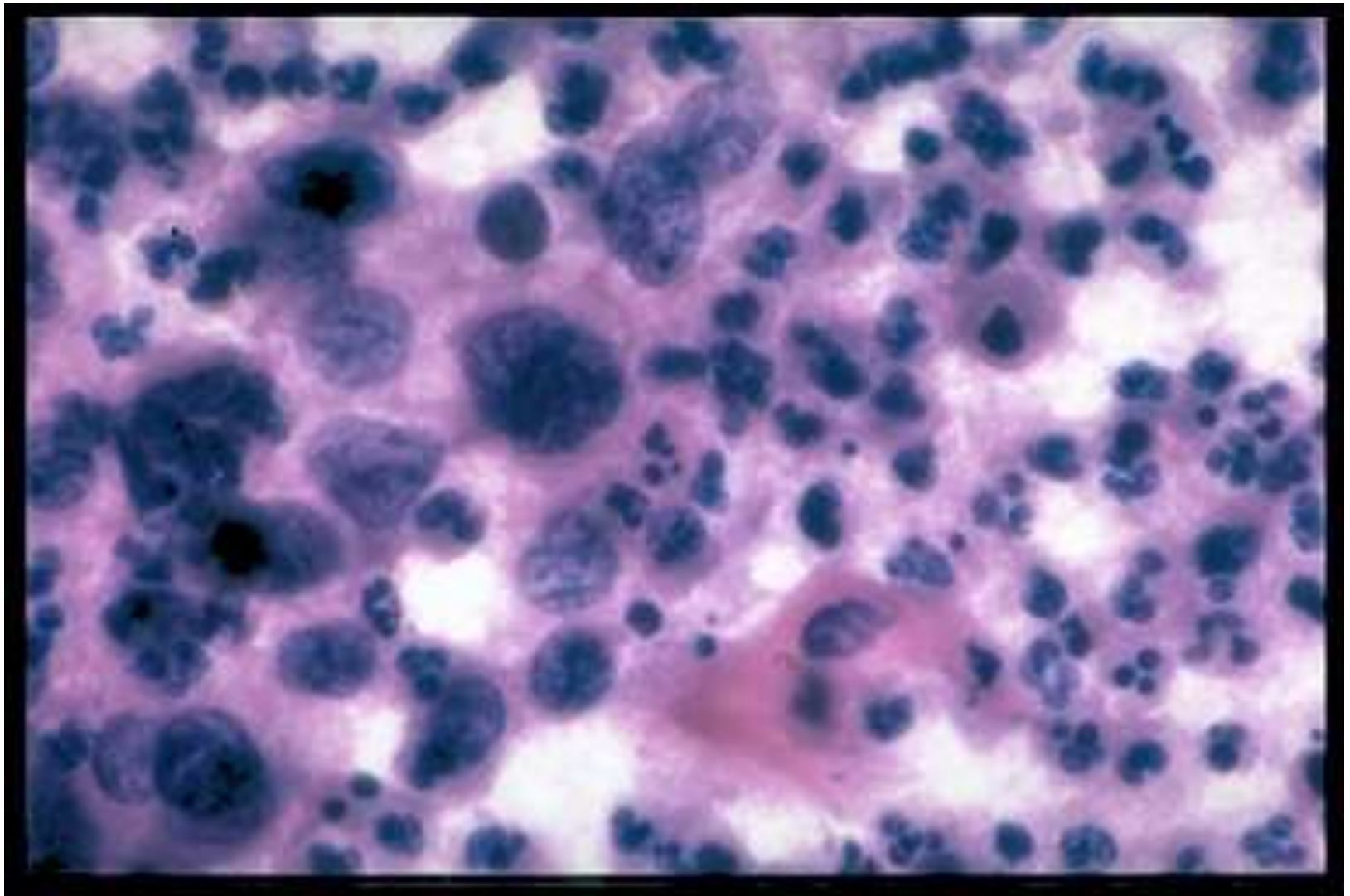
Liquid tumors	Tumors composed of hematopoietic (blood) cells, such as leukemias. Though lymphomas generally form solid masses in lymph nodes, they are often classified as liquid tumors because of their derivation from hematopoietic cells and ability to travel through lymphatics.
Malignant tumor	An abnormal proliferation of cells driven by mutations in oncogenes or tumor suppressor genes that has already invaded their surrounding stroma. It is impossible to distinguish an isolated benign tumor cell from an isolated malignant tumor cell. This distinction can be made only through examination of tissue architecture.
Metastatic tumor	A malignant tumor that has migrated away from its primary site, such as to draining lymph nodes or another organ.
Methylation	Covalent addition of a methyl group to a protein, DNA, or other molecule.
Missense mutation	A single-nucleotide substitution (e.g., C to T) that results in an amino acid substitution (e.g., histidine to arginine).
Mut-driver gene	A gene that contains driver gene mutations.
Nonsense mutation	A single-nucleotide substitution (e.g., C to T) that results in the production of a stop codon.
Nonsynonymous mutation	A mutation that alters the encoded amino acid sequence of a protein. These include missense, nonsense, splice site, translation start, translation stop, and indel mutations.
Oncogene	A gene that, when activated by mutation, increases the selective growth advantage of the cell in which it resides.



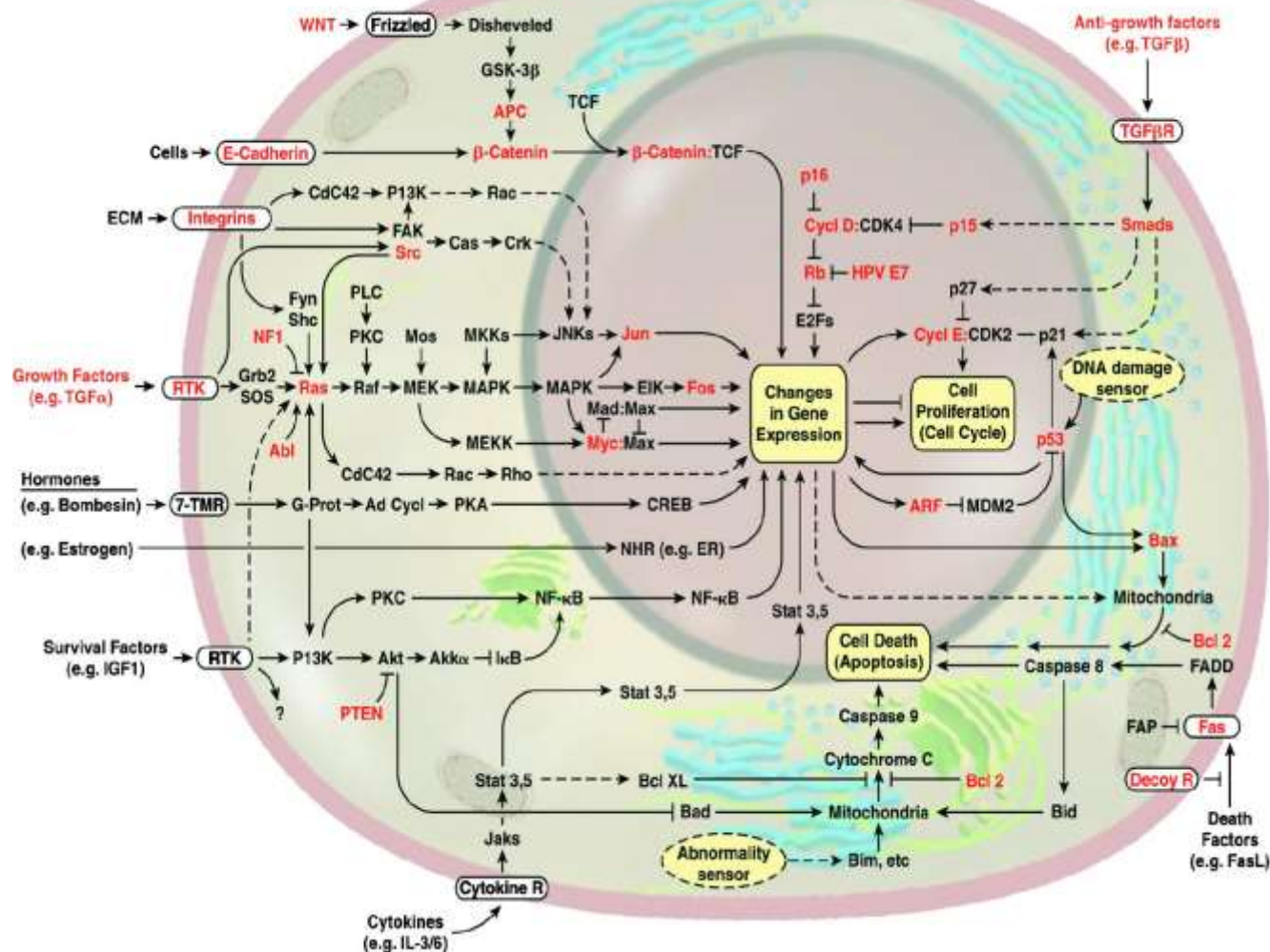
Passenger mutation (passenger)	A mutation that has no direct or indirect effect on the selective growth advantage of the cell in which it occurred.
Primary tumor	The original tumor at the site where tumor growth was initiated. This can be defined for solid tumors, but not for liquid tumors.
Promoter	A region within or near the gene that helps regulate its expression.
Rearrangement	A mutation that juxtaposes nucleotides that are normally separated, such as those on two different chromosomes.
Selective growth advantage (s)	The difference between birth and death in a cell population. In normal adult cells in the absence of injury, $s = 0.000000$.
Self-renewing tissues	Tissues whose cells normally repopulate themselves, such as those lining the gastrointestinal or urogenital tracts, as well as blood cells.
Single-base substitution (SBS)	A single-nucleotide substitution (e.g., C to T) relative to a reference sequence or, in the case of somatic mutations, relative to the germline genome of the person with a tumor.
Solid tumors	Tumors that form discrete masses, such as carcinomas or sarcomas.
Somatic mutations	Mutations that occur in any non-germ cell of the body after conception, such as those that initiate tumorigenesis.
Splice sites	Small regions of genes that are juxtaposed to the exons and direct exon splicing.
Stem cell	An immortal cell that can repopulate a particular cell type.
Subclonal mutation	A mutation that exists in only a subset of the neoplastic cells within a tumor.
Translocation	A specific type of rearrangement where regions from two nonhomologous chromosomes are joined.
Tumor suppressor gene	A gene that, when inactivated by mutation, increases the selective growth advantage of the cell in which it resides.
Untranslated regions	Regions within the exons at the 5' and 3' ends of the gene that do not encode amino acids.







Krebs: molekuläre Signaltransduktionswege



erworbene preneoplastische Veränderungen

Prekanzerosen

- ↪ Endometriale Hyperplasie- Karzinom (Hormon abh.)
- ↪ Zervikale Dysplasie, CIN I.,II.,III. – Krebs (**HPV Infektion**)
- ↪ Zigarett Rauchen -Bronchiale Metaplasie, Dysplasie – Lungenkrebs
- ↪ **Chronische Hepatitis/Zirrhose** – hepatozelluläres Karzinom (HBV, HCV, Alkohol, Aflatoxin, anabolische Steroiden usw.)
- ↪ Atrophische **Gastritis** – Krebs (H.pylori)
- ↪ Solare Keratose – Hautkrebs(UV)
- ↪ Leukoplakie – Mundhöhlenkrebs
- ↪ Ulzerative **Colitis** – Kolonkrebs



Beim Menschen bekannte genetisch bedingte Tumor-Syndrome

Familiäre multiple endokrine Adenomatose Typ I.

Testikuläre Feminisierung – Keimstrangtumoren intersexual

Androgen-Resistenz Sy.: Karyotyp XY, Phänotyp 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 $\Rightarrow$ 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 gentoxische 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 gentoxischen Effekt

→ DNS-Schädigung

mit nachfolgend veränderter Genexpression



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%

ASR: (Age standardized rates). (z.B.: Tumor assoziiertes Todeszahl pro 100 000 Einwohner/Jahr)

Bösartige Tumoren: Indzidenz in 2020: 19 292 789 Personen

Tumormortalität 2020: 9 958 133 Personen



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.



Haufigste Malignitäten

- Brustkrebs
- Bronchialkarzinom

Diese Malignitäten können:

- Lungenmetastase
- Lebermetastase
- Knochenmetastase
- Gehirnmetastase geben

(+ fast jede zweite Bronchialkarzinome metastasieren in Nebennieren)

Melanom kann überall metastasieren !!



Ungarische Tumor Inzidenz- und Mortalitätsdaten verglichen in Europa (Ranking - 40 Lander)

Lokalization	Inzidenz Ranking	Mortalität Ranking
Összes	10.	1.
Lunge	1.	1.
Colorektal	2.	1.
Brust	28.	18.
Prostata	27.	27.
Hamatologische und Lymphorgan Malignitäten	28.	11.
Lippe und oral	1.	1.
Urinblase	4.	9.
Niere	12.	15.
Pankreas	3.	1.
Magen	17.	15.
Larynx	1.	3.
Pharynx, nasopharynx	1.	1.

Quelle:
GLOBOCAN 2012
<http://globocan.iarc.fr>



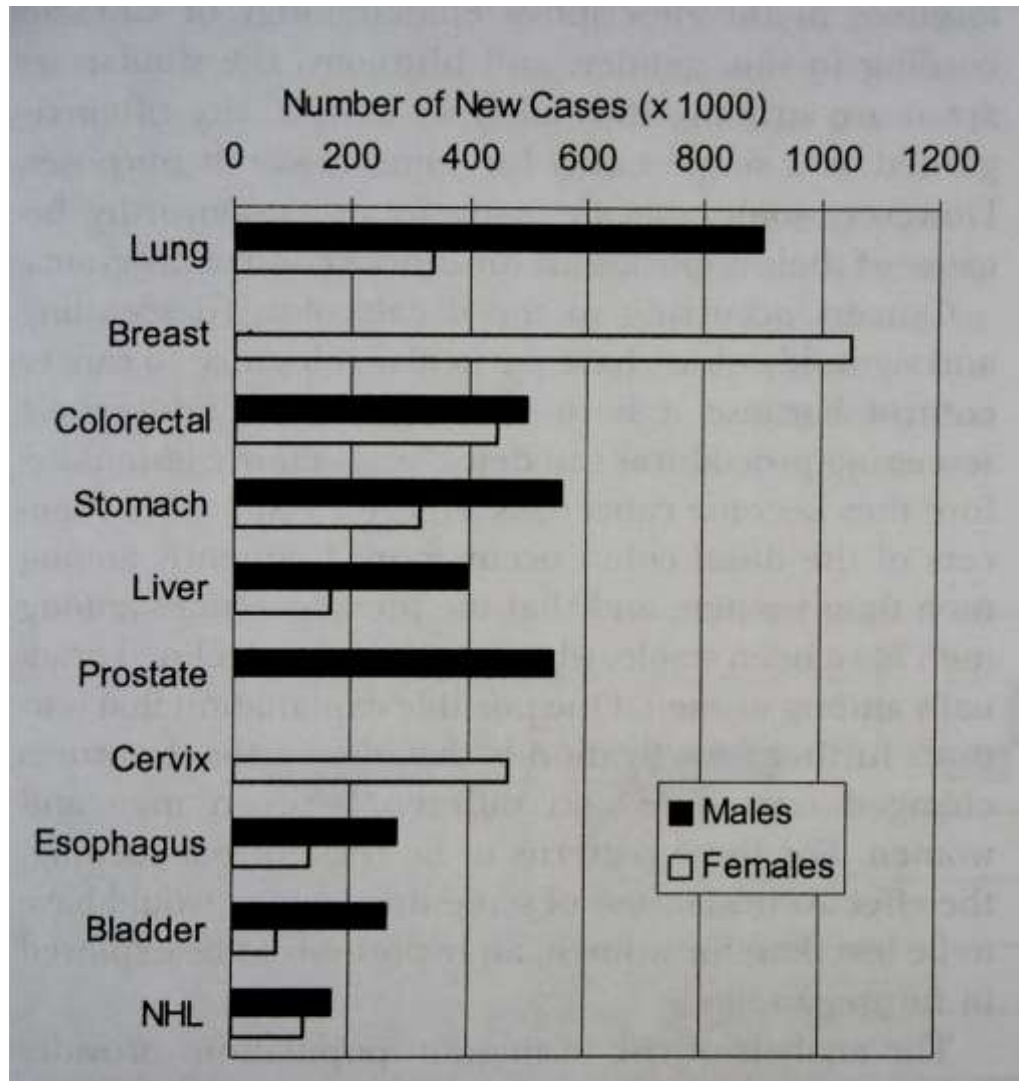


Figure 2.4. Number of incident cases for the ten most common types of cancer worldwide, estimated for 2000, by gender. NHL, Non-Hodgkin's lymphoma. (Data source: Ferlay et

Inzidenz der zehn häufigsten Tumoren

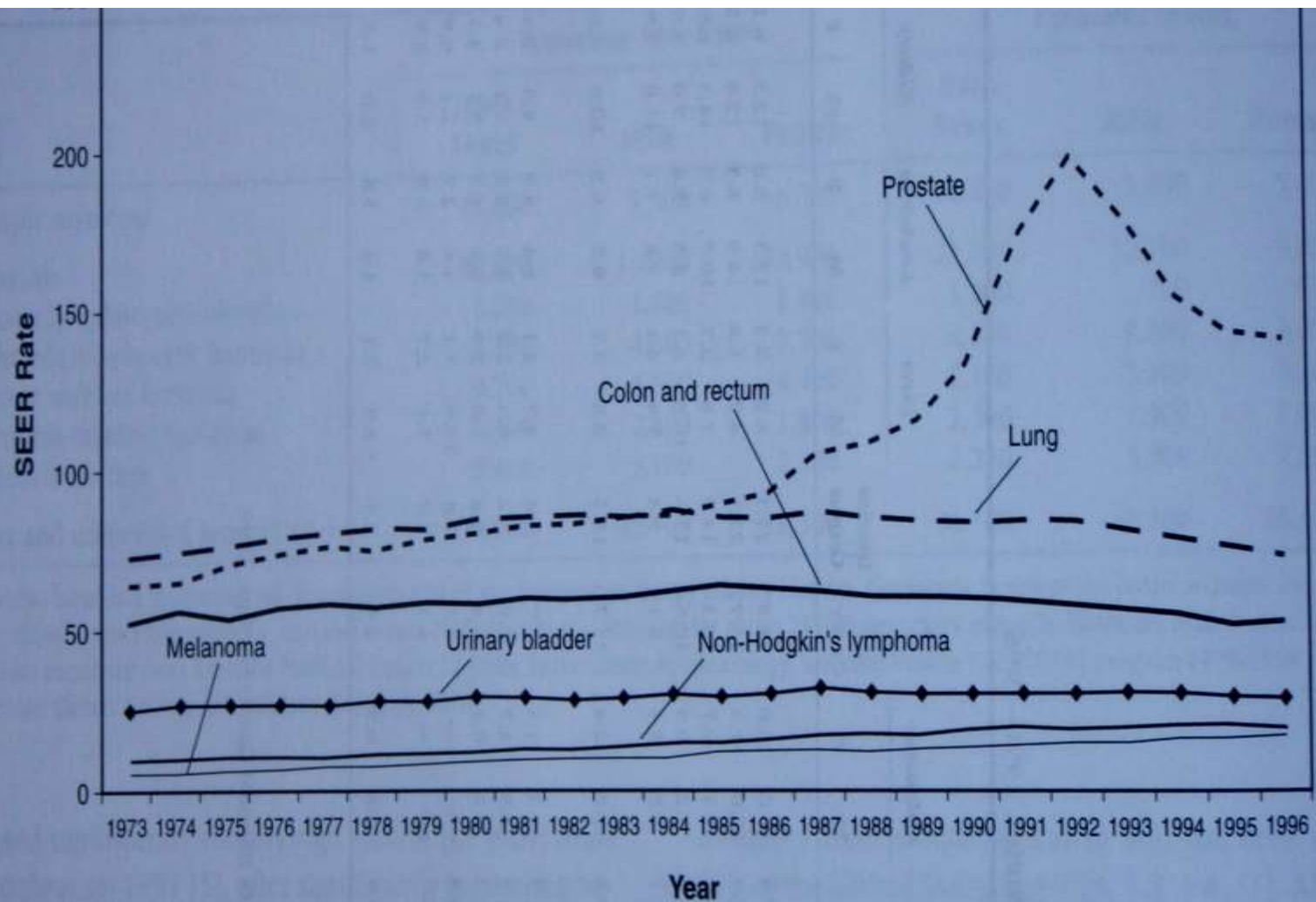
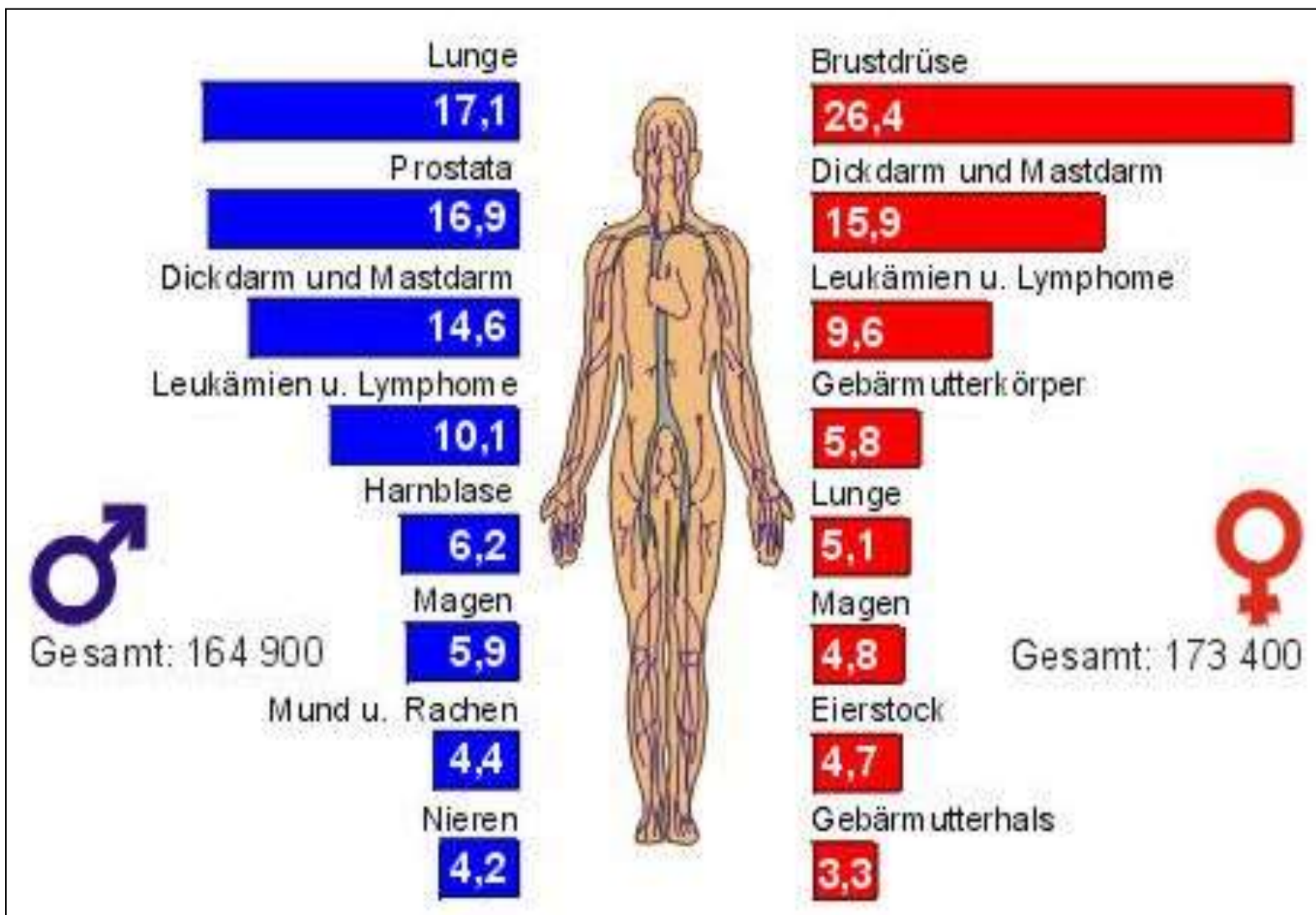


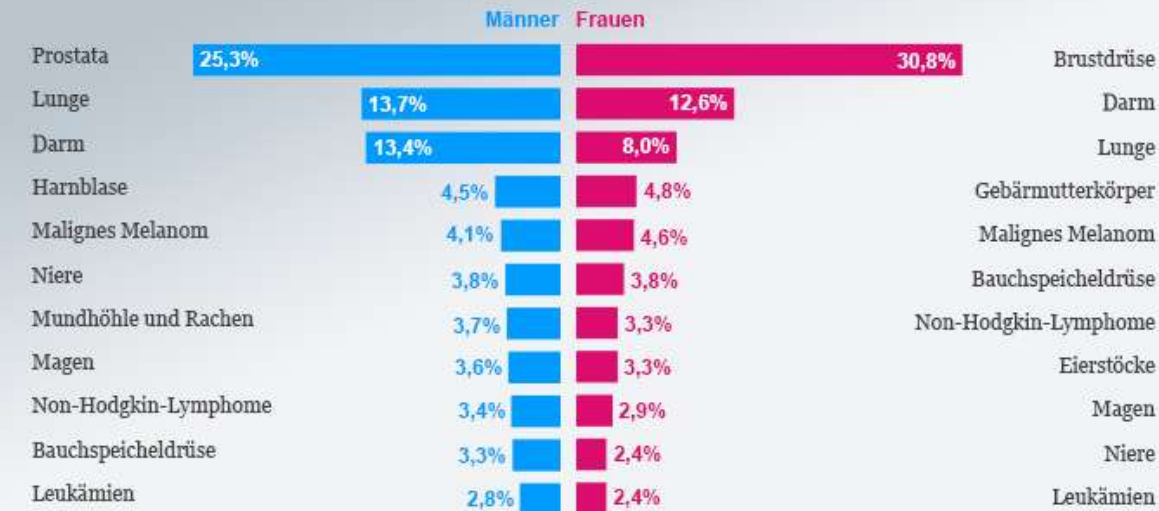
Figure 1.1 Age-adjusted cancer incidence rates for men by site, United States, 1973–1996. Rates are per 100,000 and are age-adjusted to the 1970 US standard population. (Data adapted from the LAG Ries, CL Kosary, BF Hankey, et al. [eds], *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996*. Bethesda, MD: National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

Krebserkrankungen in Deutschland - Erwachsene

Prozentuale Anteile der häufigsten Krebsformen bezogen auf Neuerkrankungen 1997



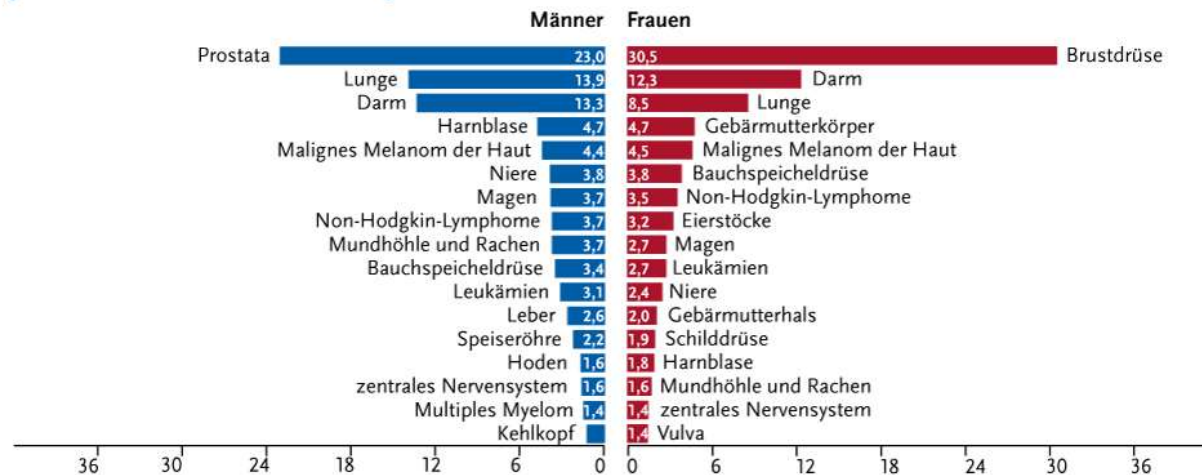
Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012



Quelle: Robert-Koch-Institut

© DW

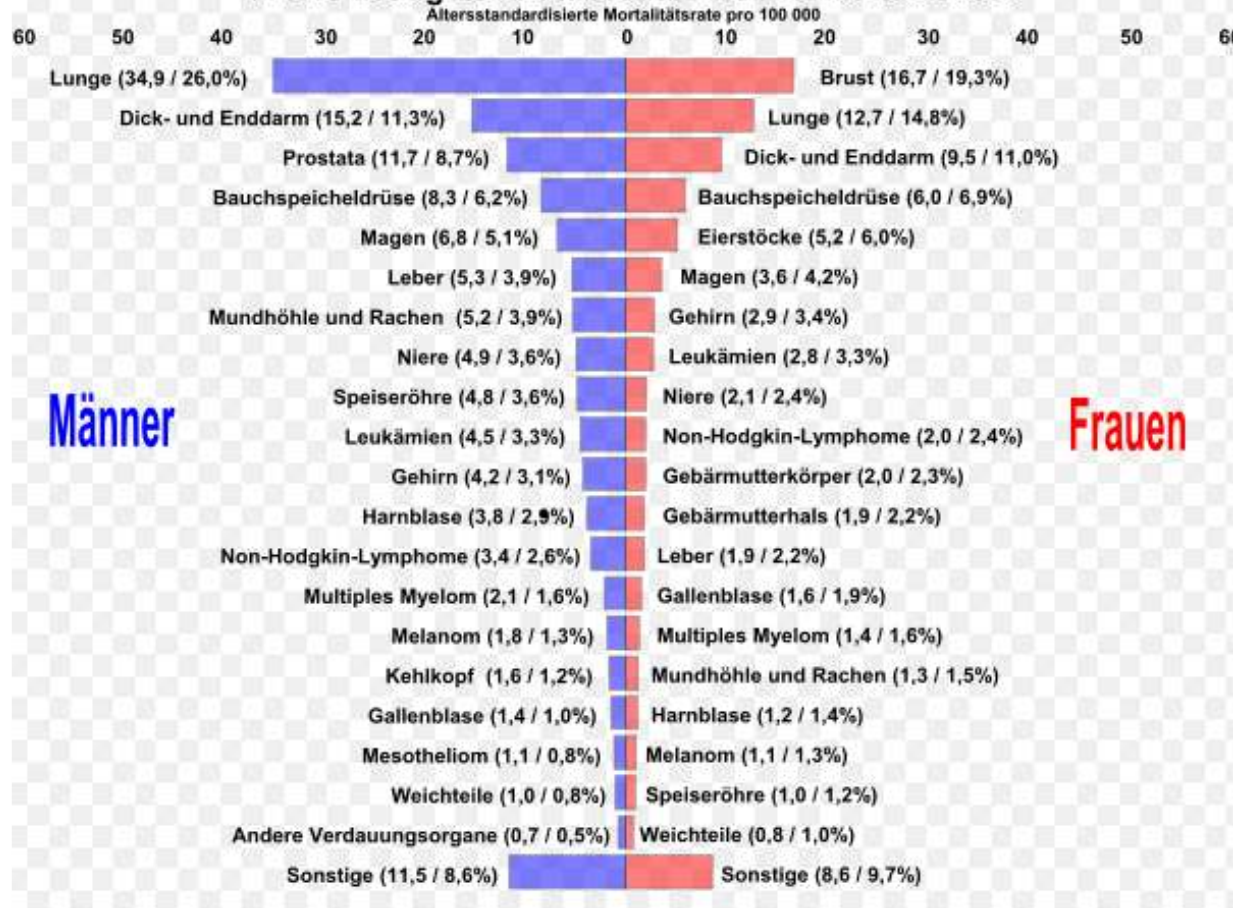
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

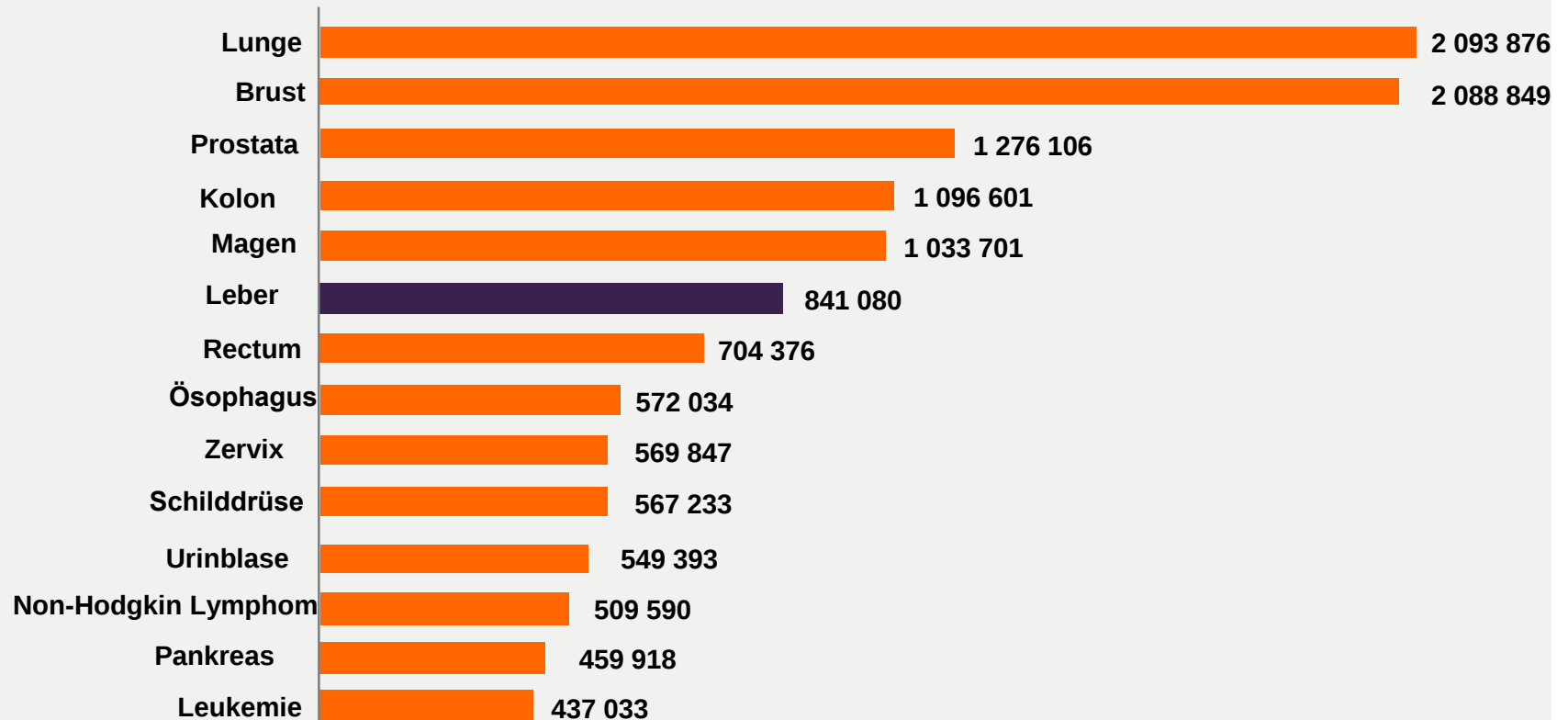


Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2007



weltweite Epidemiologie

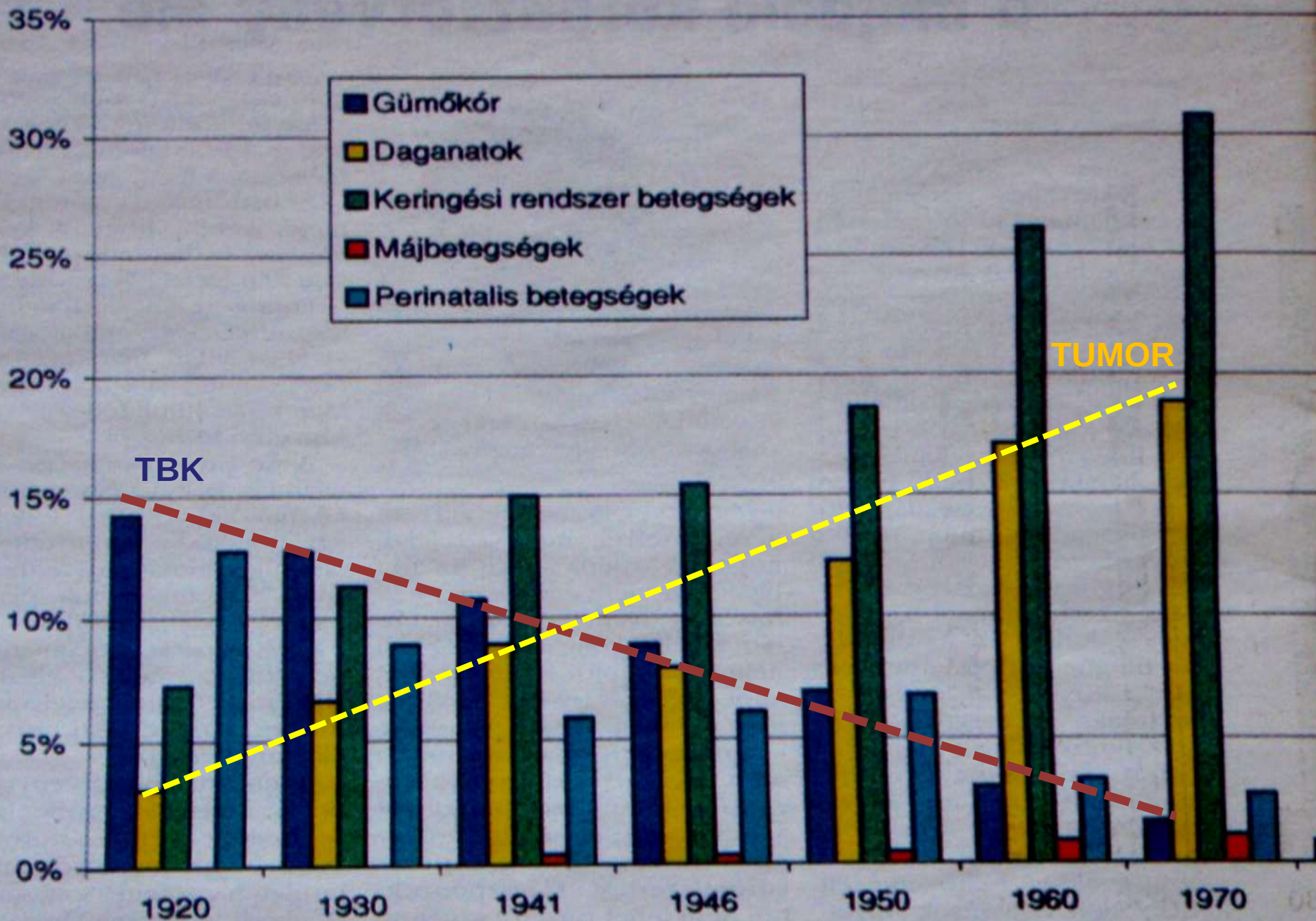
(2018 geschätzte Daten)



Bray et al. CA Cancer J Clin. 2018 Sep 12. doi: 10.3322/caac.21492. [Epub ahead of print]



Todesursachen in Ungarn



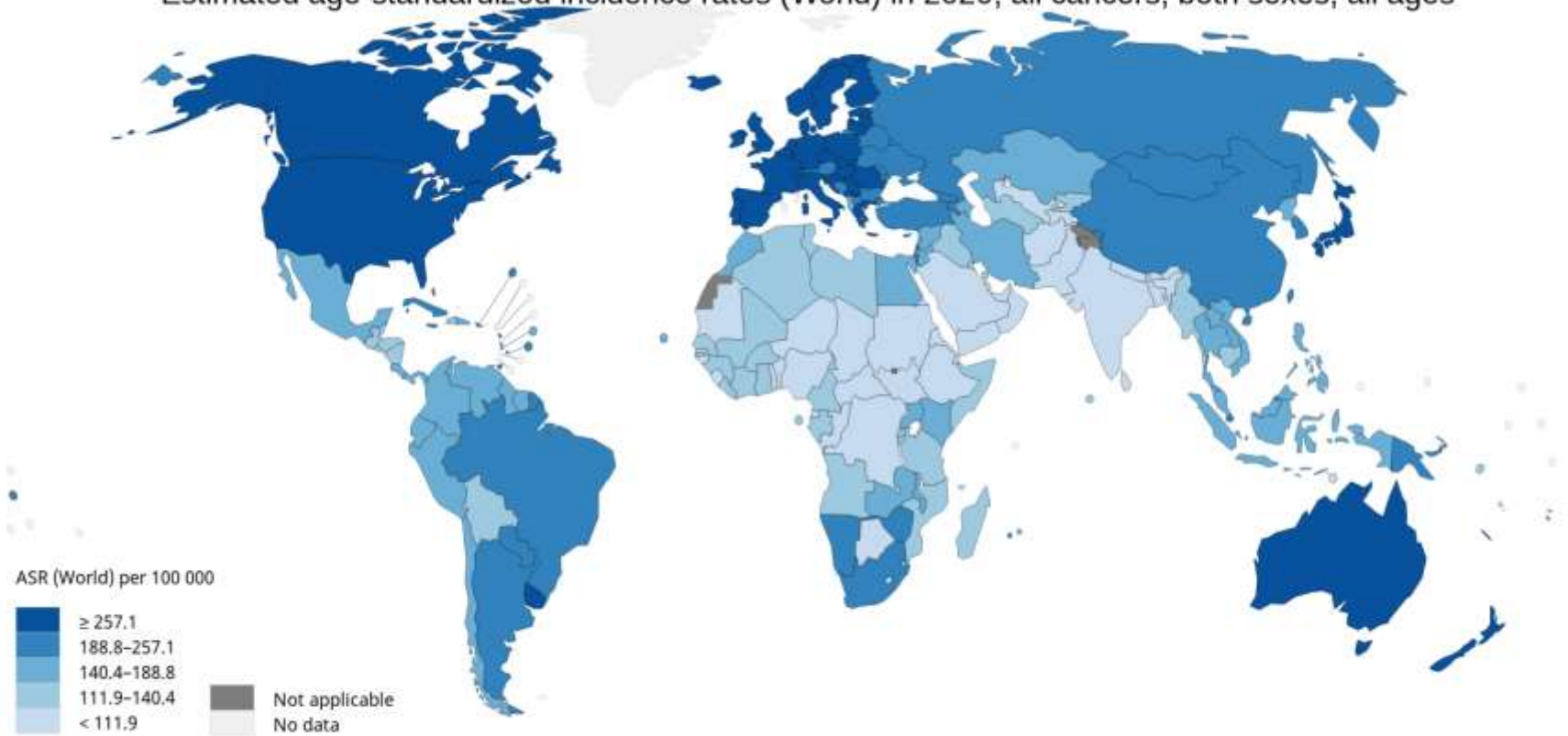
Ungarische Tumor Inzidenz- und Mortalitätsdaten verglichen in Europa (Ranking - 40 Lander)

Lokalization	Inzidenz Ranking	Mortalität Ranking
TOTAL	10.	1.
Lunge	1.	1.
Colorektal	2.	1.
Brust	28.	18.
Prostata	27.	27.
Hamatologische und Lymphorgan Malignitäten	28.	11.
Lippe und oral	1.	1.
Urinblase	4.	9.
Niere	12.	15.
Pankreas	3.	1.
Magen	17.	15.
Larynx	1.	3.
Pharynx, nasopharynx	1.	1.

Quelle:
GLOBOCAN 2012
<http://globocan.iarc.fr>



Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages

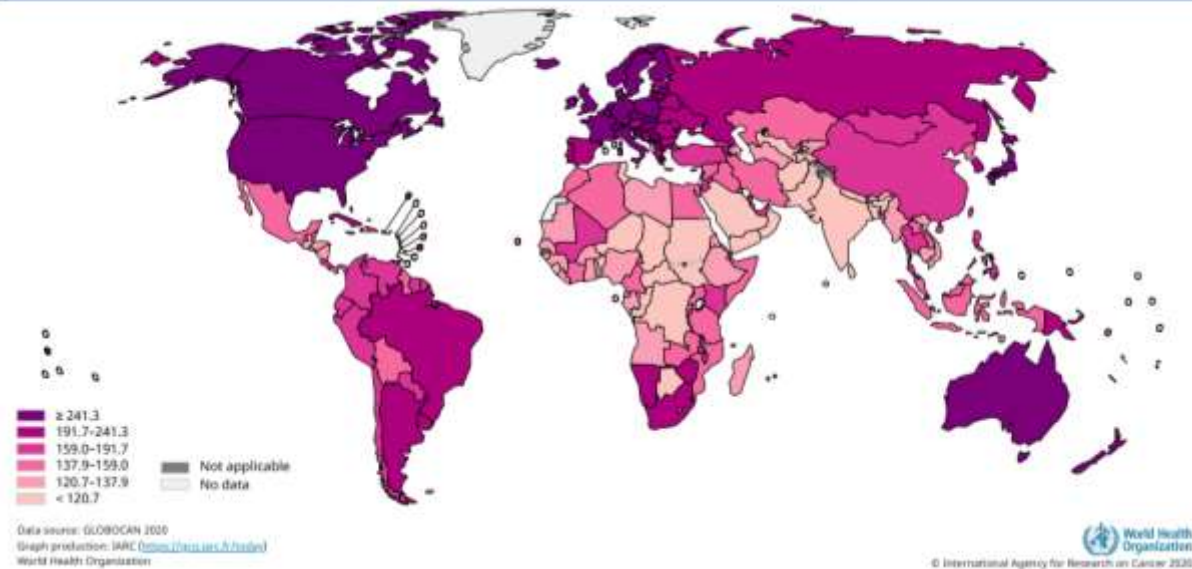


All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

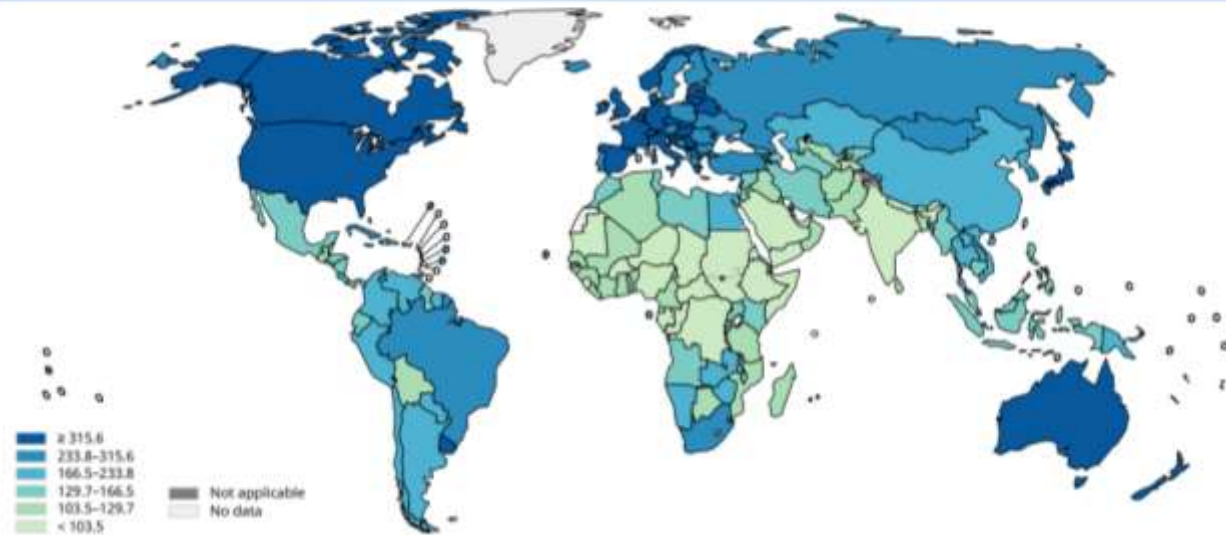
Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

 **World Health Organization**
© International Agency for
Research on Cancer 2021

Age standardized (World) incidence rates, all cancers, females, all ages



Age standardized (World) incidence rates, all cancers, males, all ages



Cancer

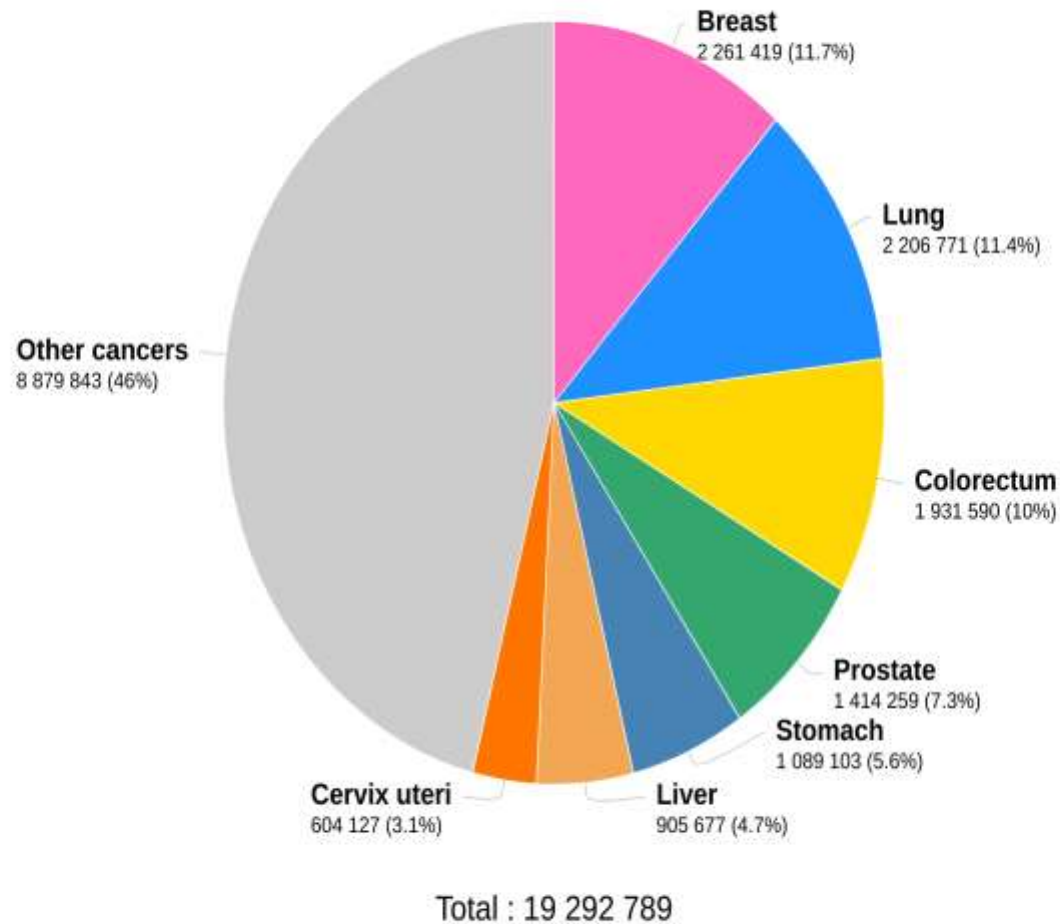
21 September 2021

Key facts

- Approximately 70% of deaths from cancer occur in low- and middle-income countries.
- Around one-third of deaths from cancer are due to tobacco use, high body mass index, alcohol use, low fruit and vegetable intake, and lack of physical activity.
- Cancer-causing infections, such as hepatitis and human papillomavirus (HPV), are responsible for approximately 30% of cancer cases in low- and lower-middle-income countries (3).
- Late-stage presentation and lack of access to diagnosis and treatment are common, particularly in low- and middle-income countries. Comprehensive treatment is reportedly available in more than 90% of high-income countries but less than 15% of low-income countries (4).
- The economic impact of cancer is significant and increasing. The total annual economic cost of cancer in 2010 was estimated at US\$ 1.16 trillion (5).

Source: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages

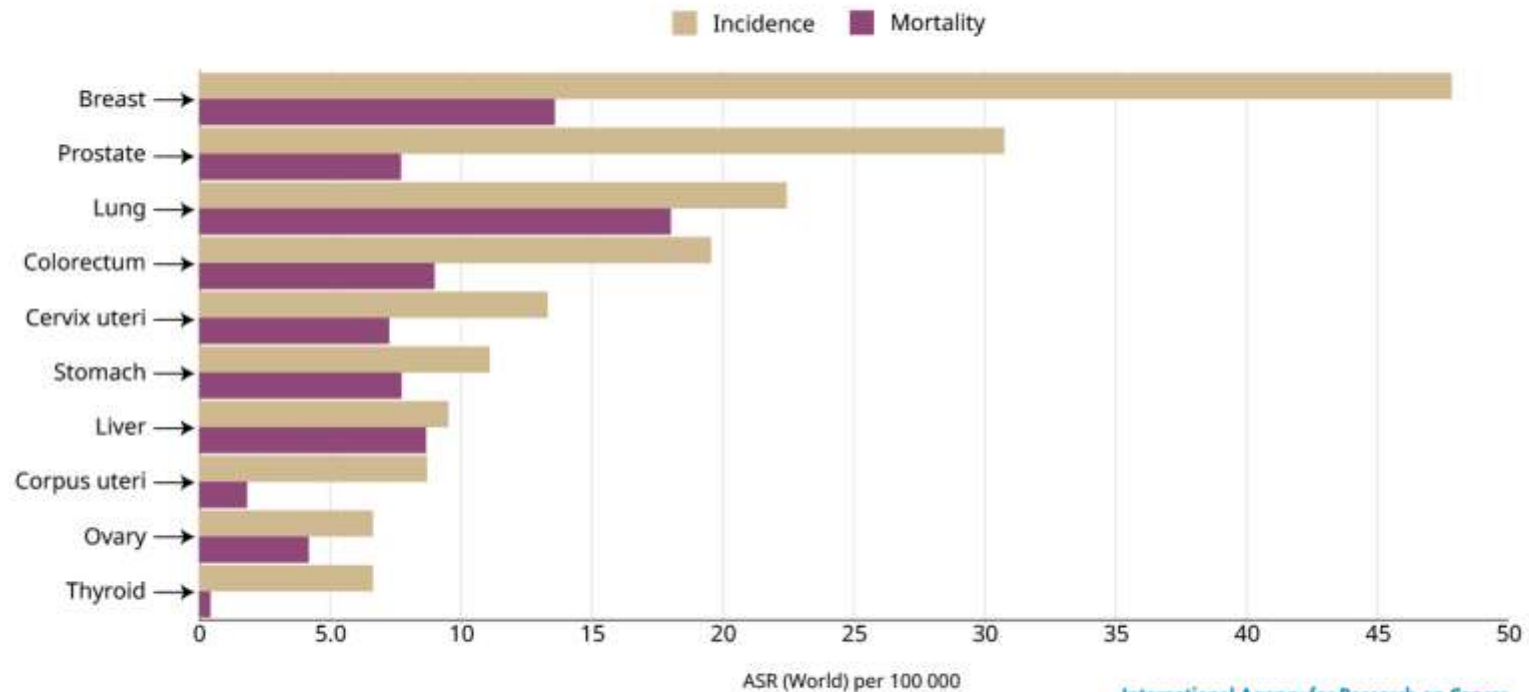


Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gcu.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization



Estimated age-standardized (World) incidence and mortality rates (ASR) per 100 000 person-years in 2020 for the 10 most common cancer types, worldwide for both sexes and all ages



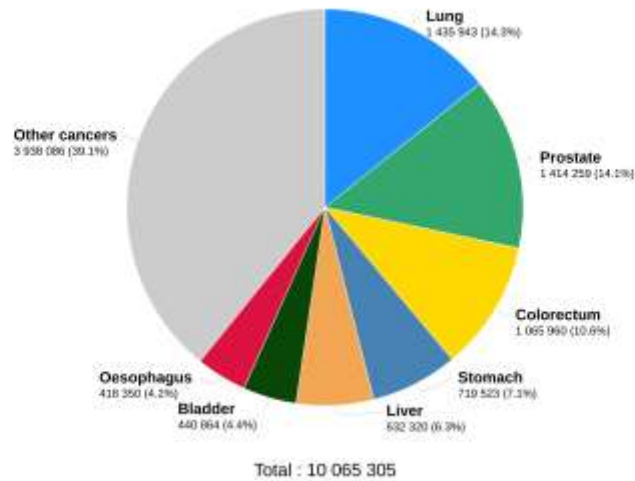
Data source: GLOBOCAN 2020

© International Agency for Research on Cancer 2021

International Agency for Research on Cancer



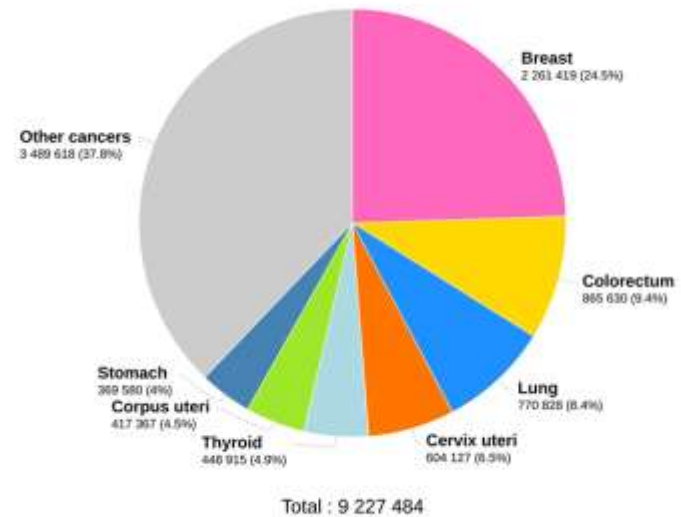
Estimated number of new cases in 2020, worldwide, males, all ages



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://globo-can.org>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages

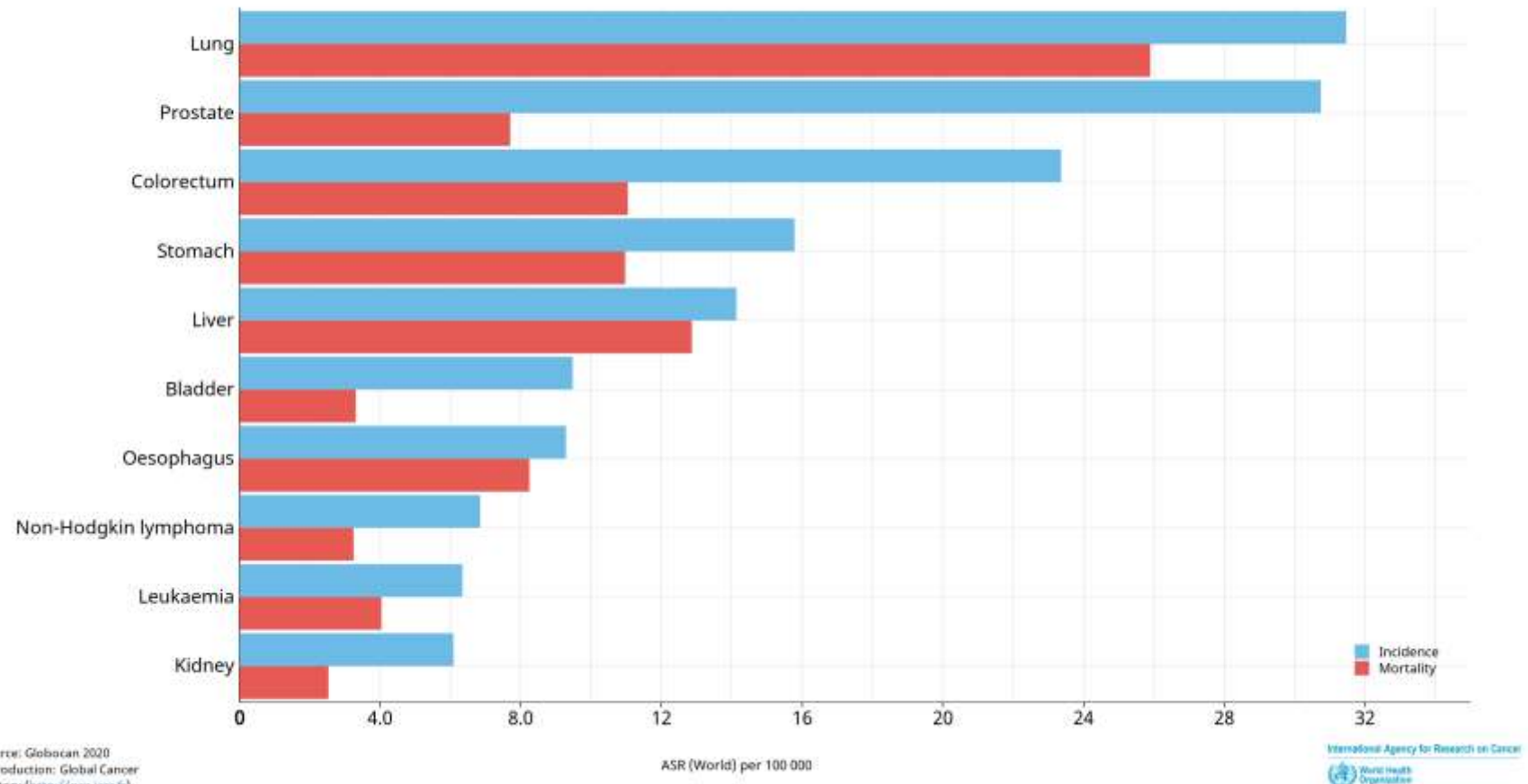


Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://globo-can.org>)

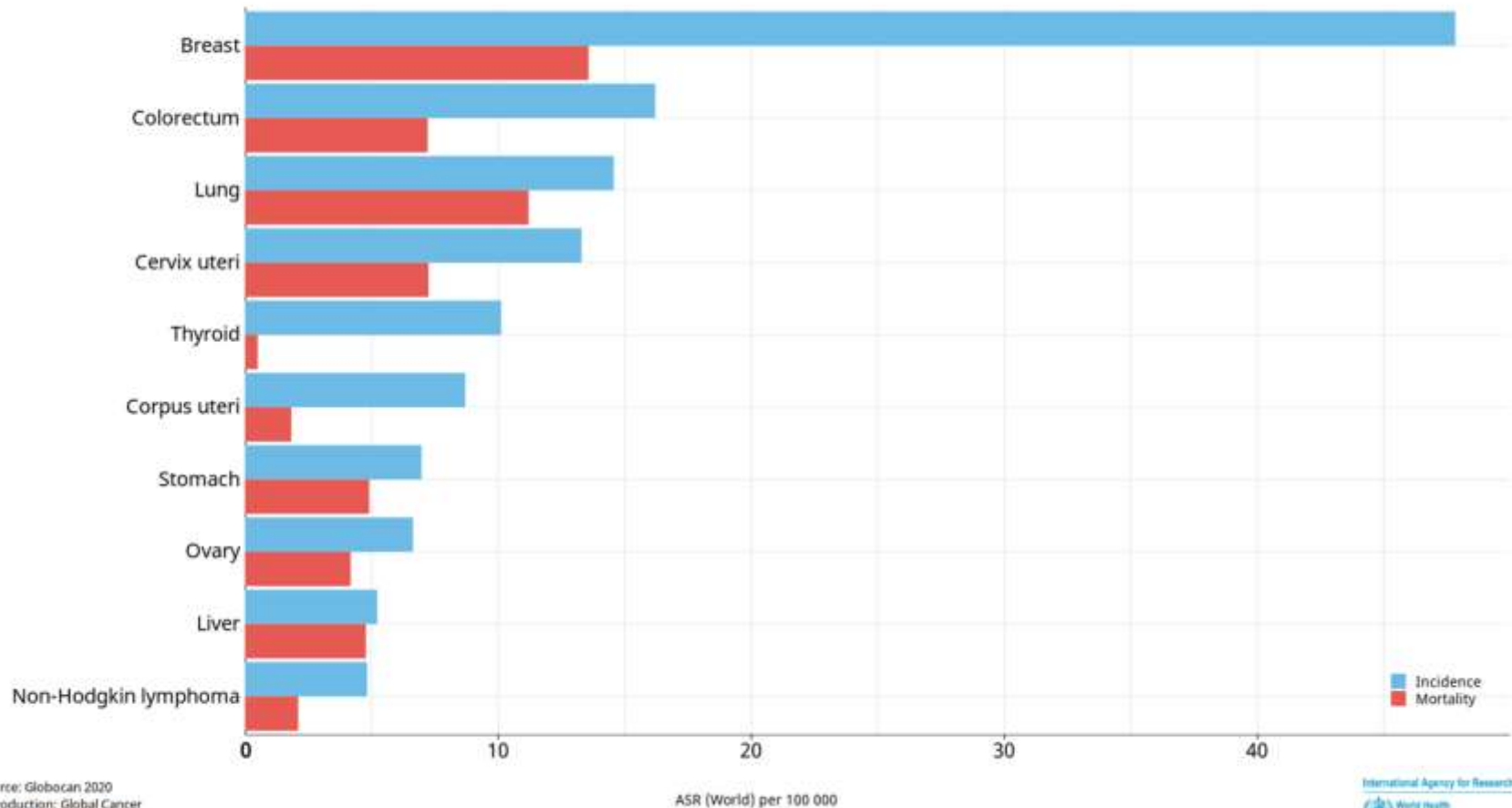
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization



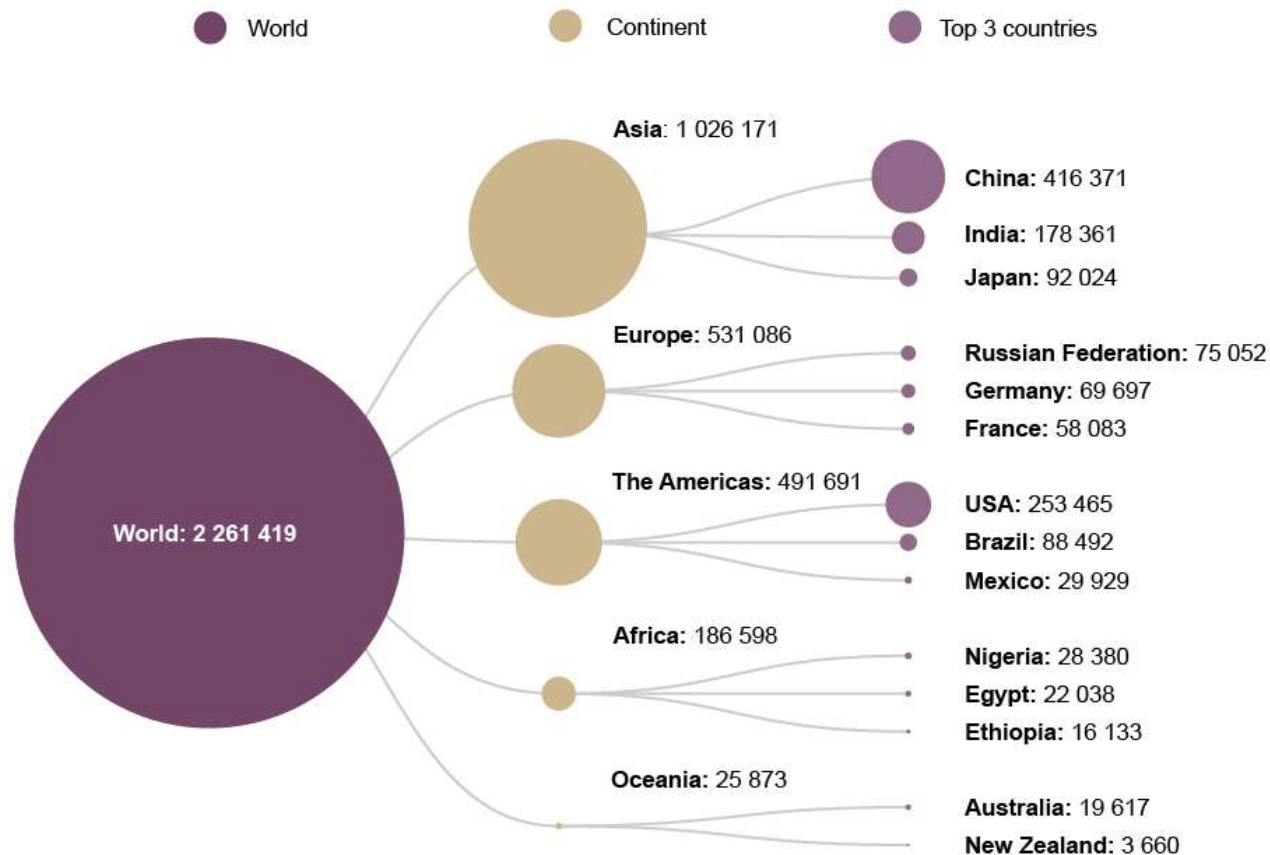
Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, worldwide, males, all ages



Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, worldwide females, all ages



Estimated number of new cases of female breast cancer in 2020 at all ages



Data source: GLOBOCAN 2020
© International Agency for Research on Cancer 2021

International Agency for Research on Cancer



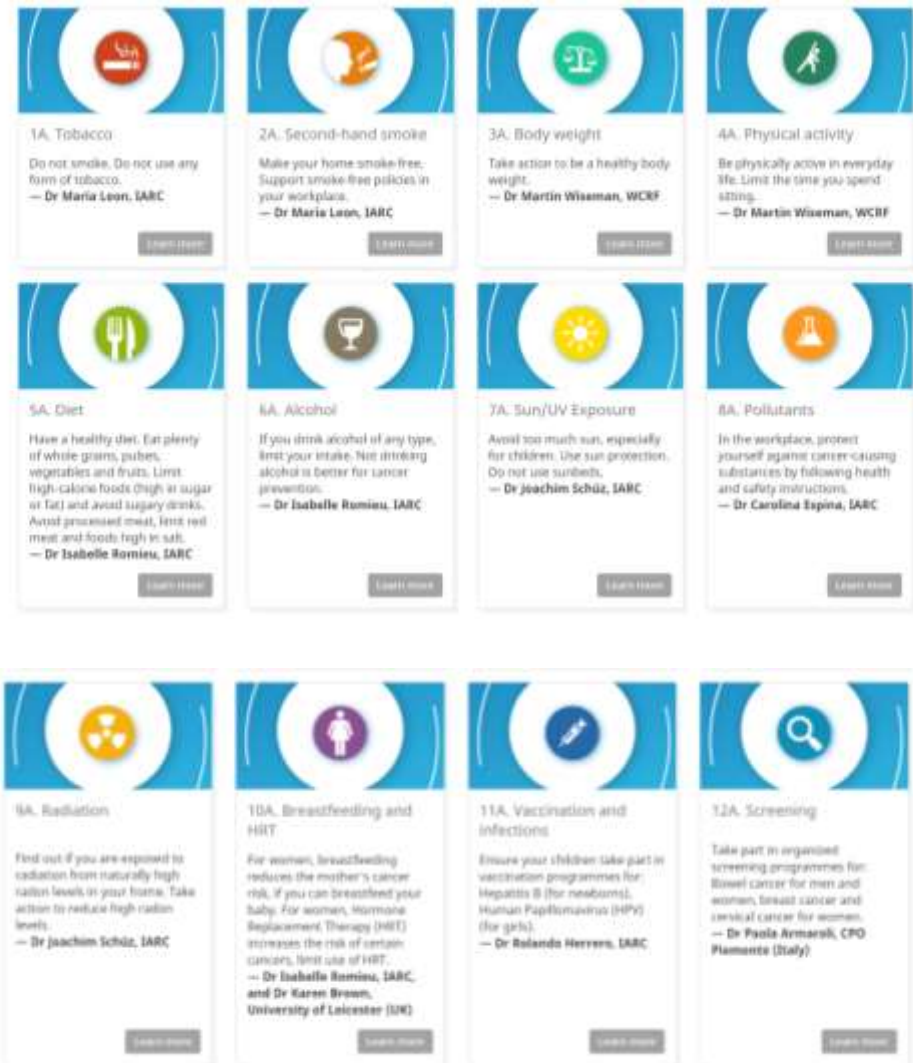


Cancer Prevention Europe (CPE), a consortium of organizations across the whole of Europe, aims to reduce morbidity and mortality from cancer in European populations through prevention and earlier diagnosis of the disease.



<https://cancerprevention europe.iarc.fr/>

12 WAYS TO REDUCE YOUR CANCER RISK



The European Code Against Cancer: cancer-code-europe.iarc.fr

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 (ThO_2)

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

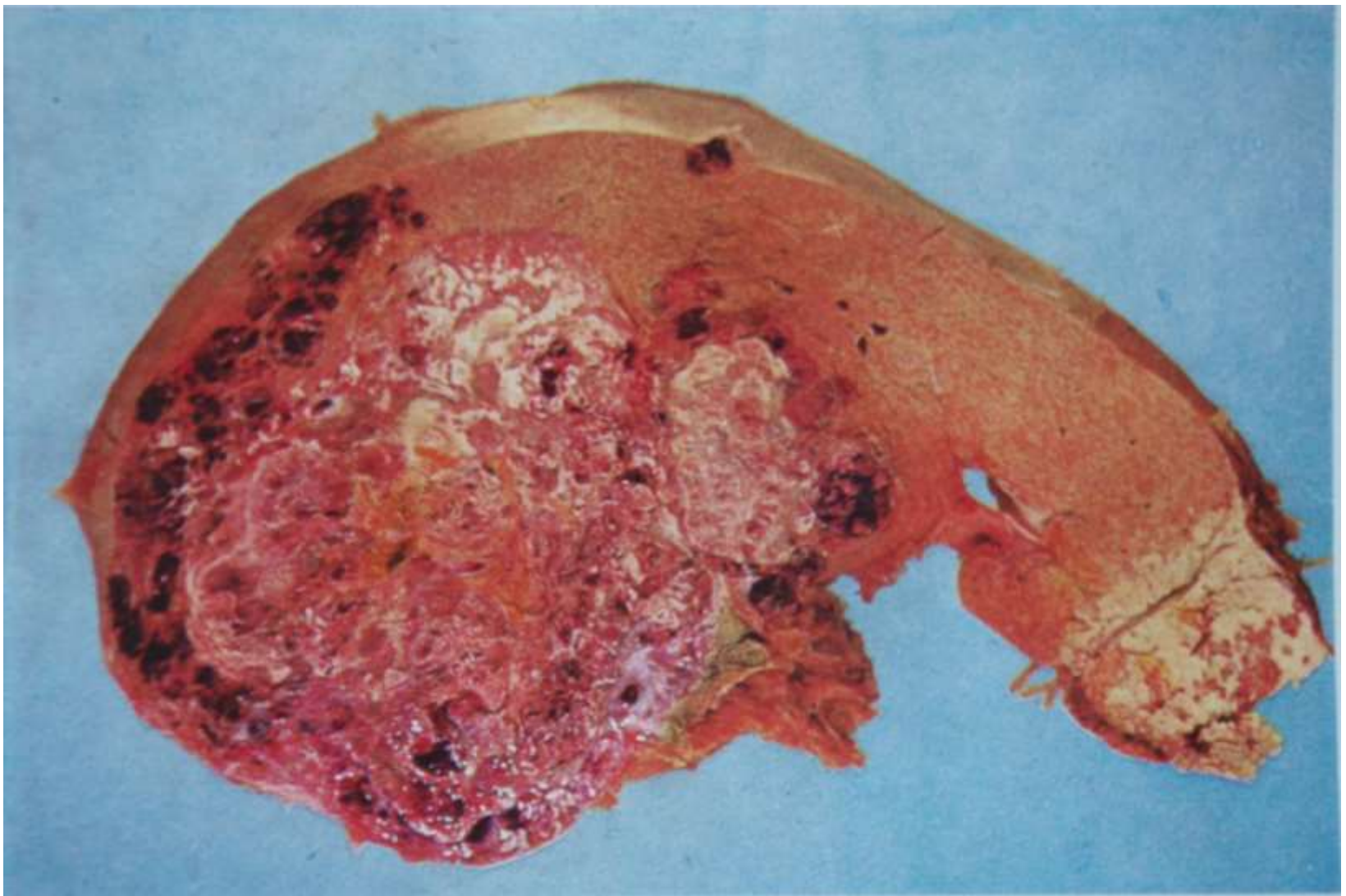
Fistelrand – in Osteomyelitis – ständige Proliferation

Narben – Lungentuberkulose oder Infarkt – Adeno-Ca

Asbestexposition: Bronchuskarzinom

Pleuramesotheliom





Malignes Hämangioendotheliom (Sarkom) der Leber

Physikalische Einwirkungen

Strahlen – Hautkarzinome

Strahlenfibromatose

Sarkome

Leukämien (Schneeberg, Hiroshima)

Fremdstoffe (Sarkome)

Asbest – Mesotheliom

Bronchialkarzinomen





Semmelweis Universität
<http://semmelweis.hu/>

Solare Keratose

Allgemeine Tumorlehre III.
Tumorprogression, Metastasenbildung

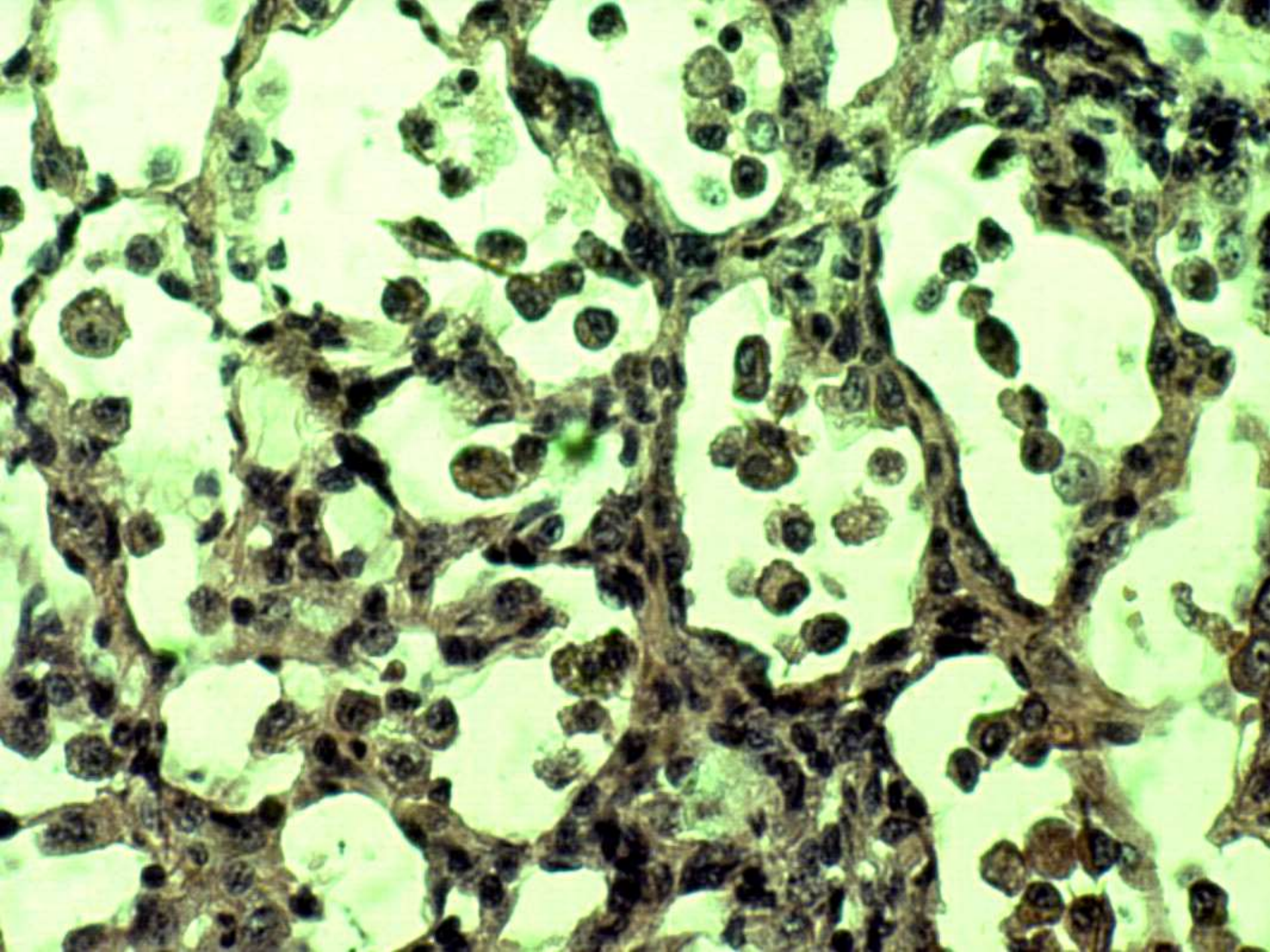
András Kiss Dr. med.,
D.Sc.

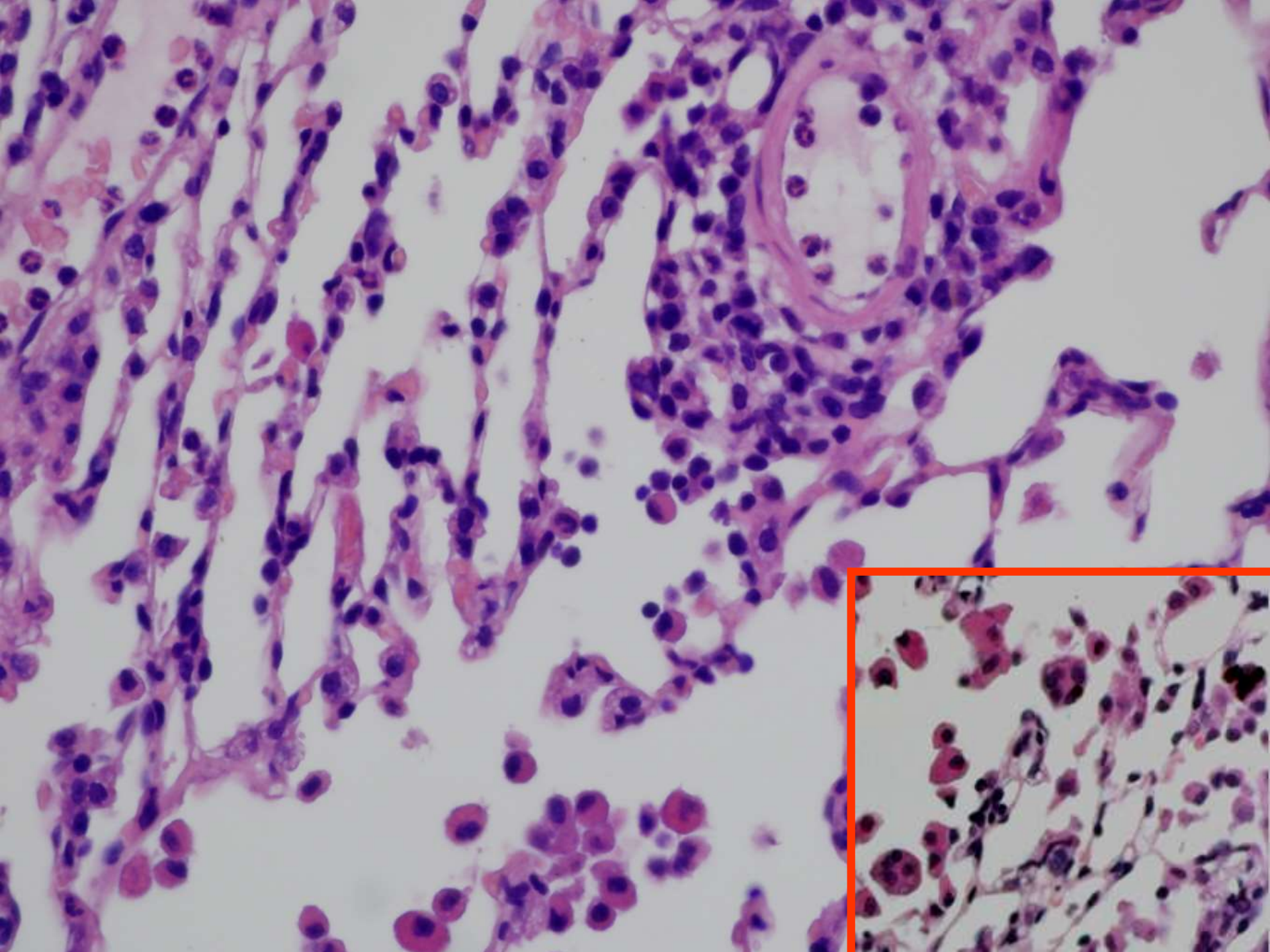
Krebserkrankung kann entstehen, wenn die Brandnarben
der Spontanheilung überlassen sind

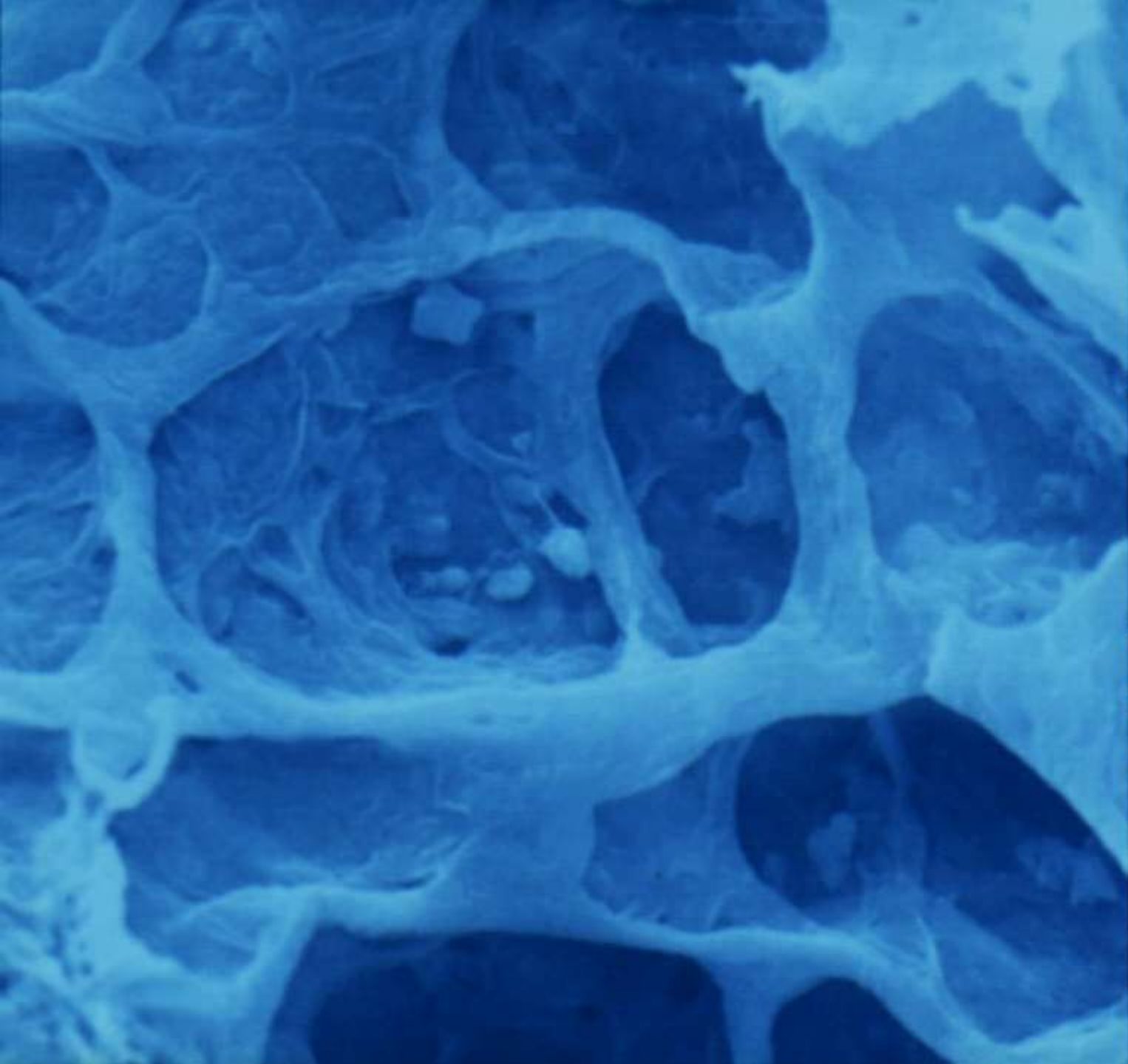


Allgemeine Funktionen im
Progression, Metastasenbildung

Andreas Pies D.Med.,
D.Sc.







30 kV

13 mm

x 500

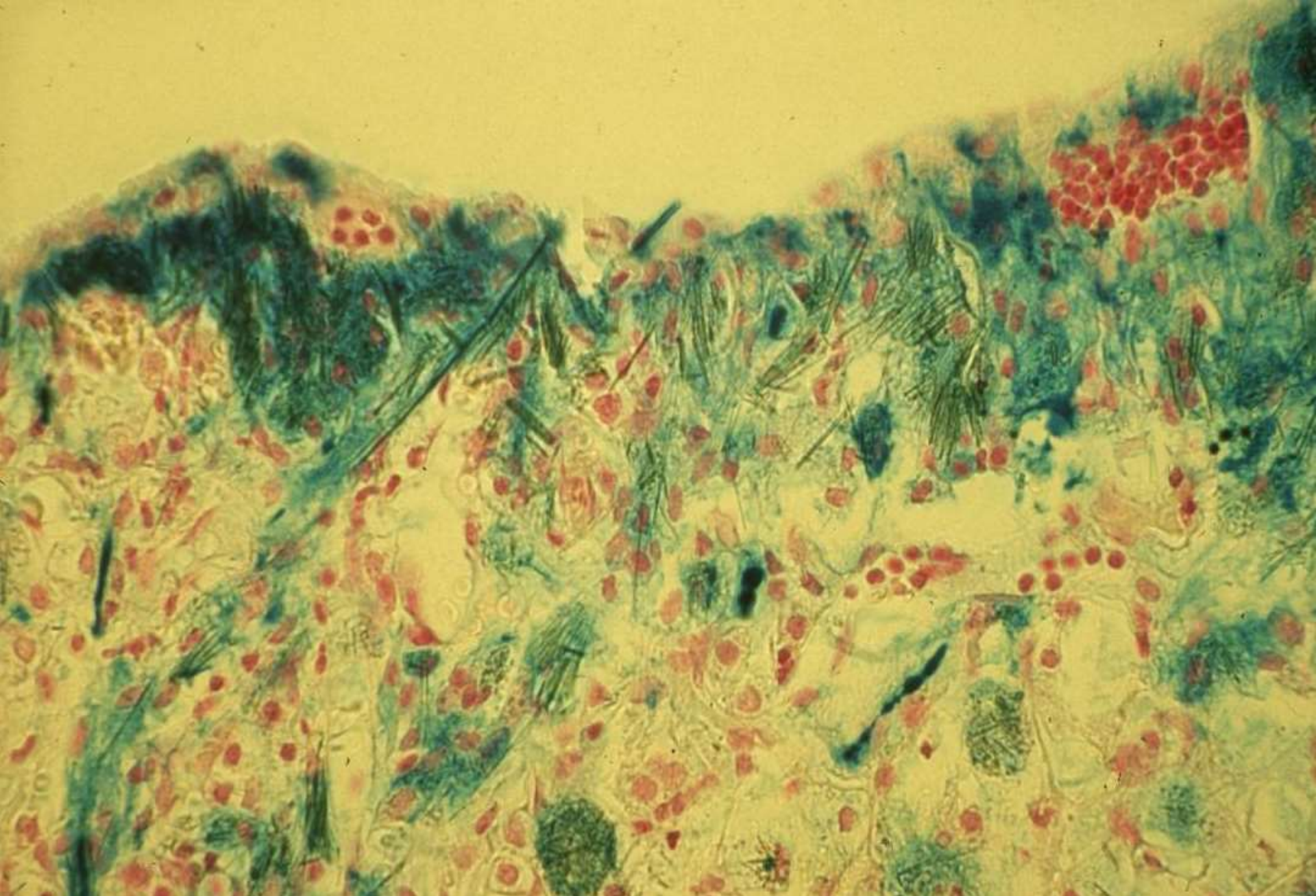
20 μ m

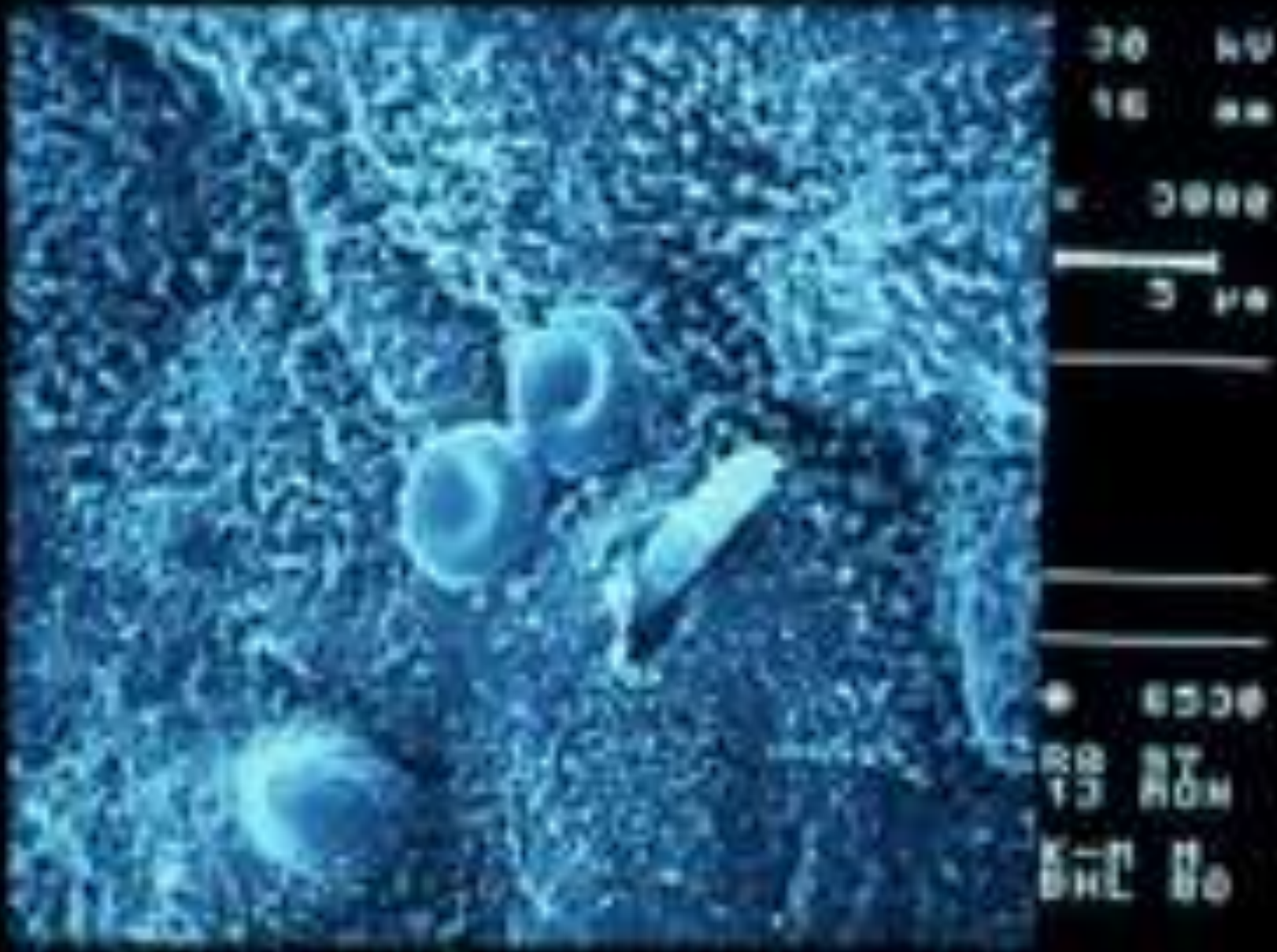
3649

S 418/6
RA 43

K-M M
BHL B0







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

chemische Karzinogene

aromatische Kohlenwasserstoffe

1775 Hautkrebs der Hodensacks bei Schornsteinfeger (Pott)

1870 Hautkrebs der Hände bei Teearbeiter

1917 Hautkrebs nach langdauernder Teerbepinselung bei
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 Alkylantien

nicht aromatische Nitroverbindungen v.a. die Nitrosamine

als Konservierungsmitteln 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 Nitrosoverbindungen v.a. die Nitrosamine
als Konservierungsmitteln 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
Pyrrolizidin Alkaloide

bestimmte

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

bestimmte Festkörper z.B. Asbeststaub

Berufskarzinogene falls gewerblich genutzt



chemische Karzinogene beim Menschen

Substanz

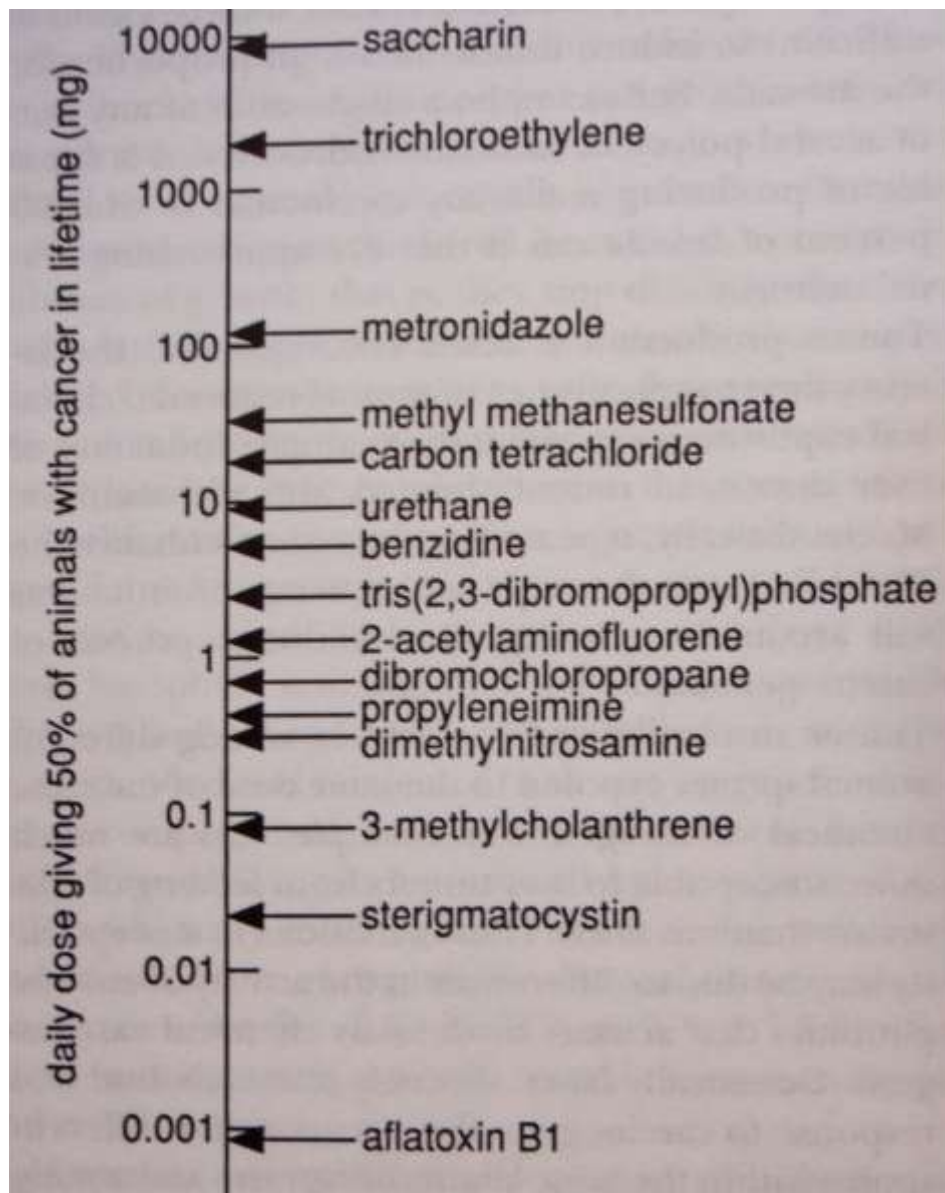
Tumorlokalisation

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

Rauchen!

- **LUNGE**
- **URINBLASE**
- **Mundhöhle**
- **Rache**
- **Larynx**
- **Speiseröhre**
- **Pankreas**





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

Papova Viren = **P**apilloma-, **P**olyoma-, und **v**akuolosierenden Viren
aus Warzen der Menschen isoliert

18 → Kollum, Vagina, Vulva, Anus, Penis

karzinom - HPV 16 protein destabilisiert 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 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-Leukämie](#) .
Retrovirus

Onkogene (geschwulsterzeugende) Viren

Erythroleukämie bei Hühnern (1908)

Rous Sarkome (1910)

Papillomen bei Kaninchen (1930)

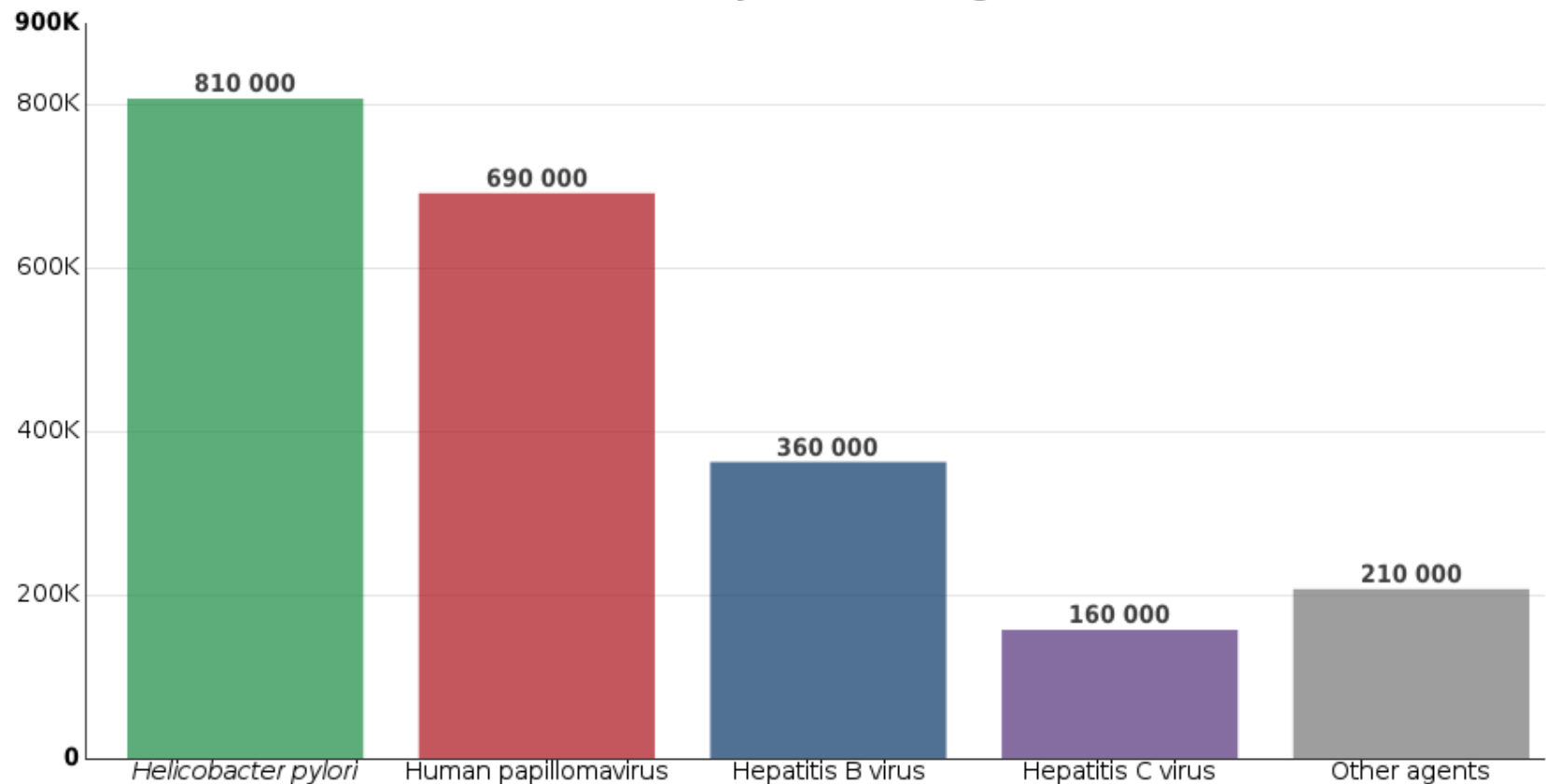
Lymphoproliferative Hautläsion

Zytomegalievirus ⇒ Prostata, Zervix, Kolonkarzinom

Pockenviren ⇒ Molluscum contagiosum



cer cases (all infectious agents) among **both sexes** in 2018 attributable to infections, in
shown by infectious agents

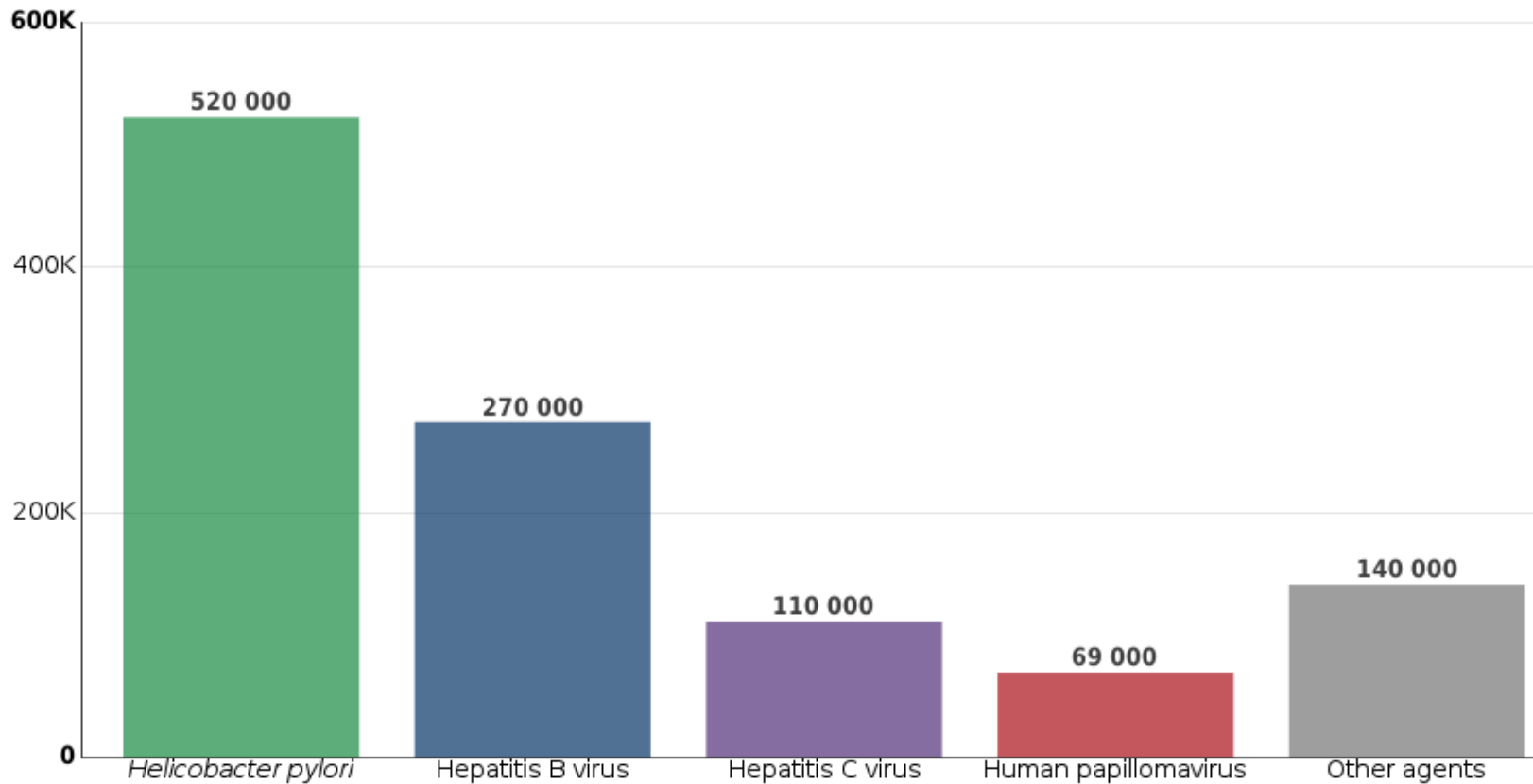


Data source: de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM (2020)
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2021

International Agency for
World Health
Organization



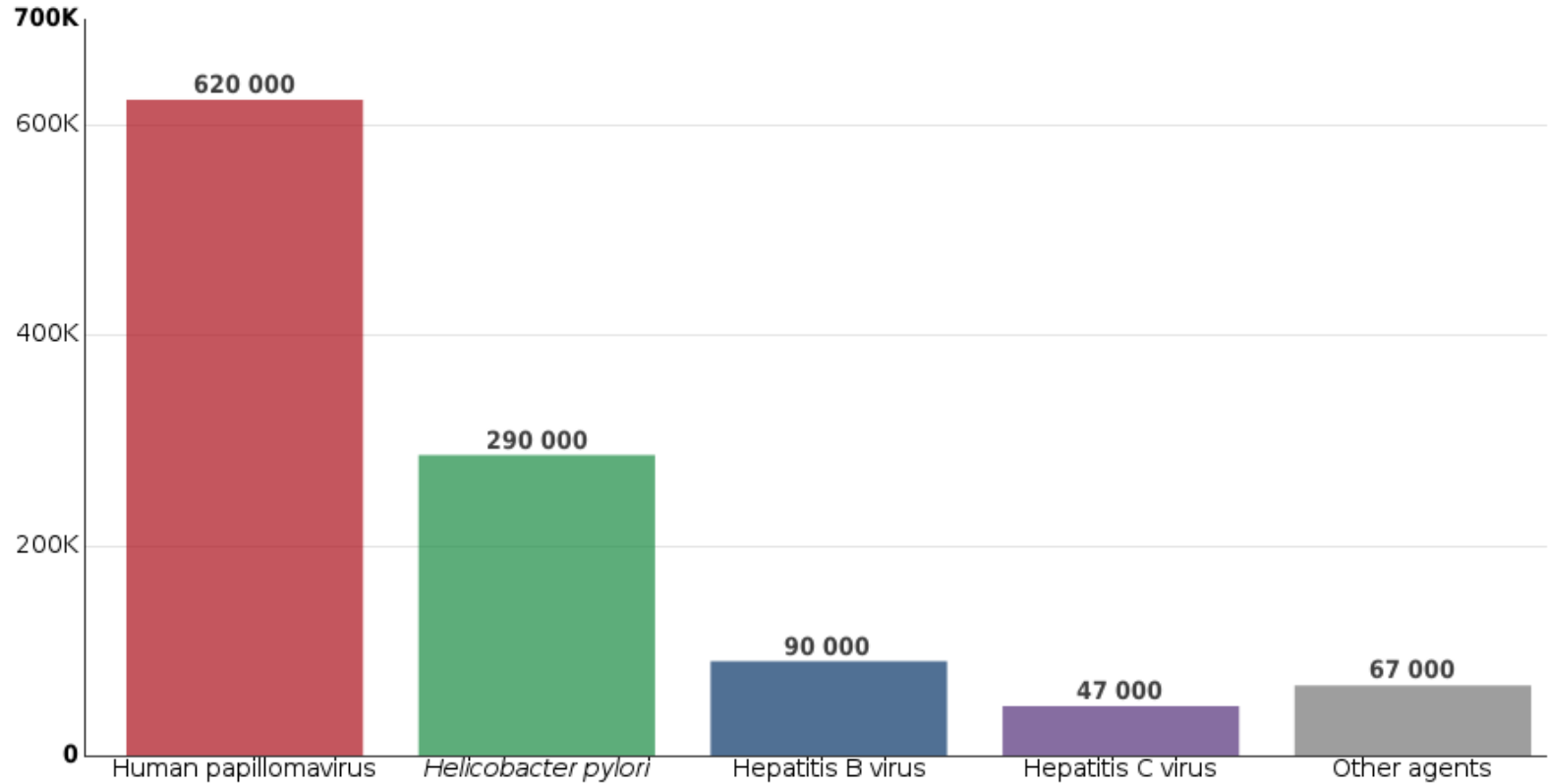
er cases (all infectious agents) among males in 2018 attributable to infections, in the world by infectious agents



Data source: de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM (2020)
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2021

International Agency for
World Health
Organization

r cases (all infectious agents) among females in 2018 attributable to infections, in the w
by infectious agents

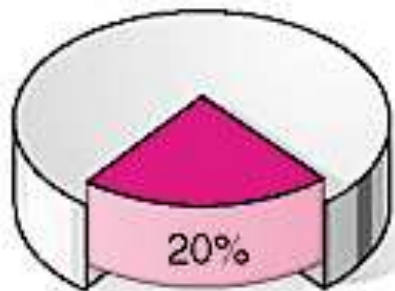


Data source: de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM (2020)
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2021

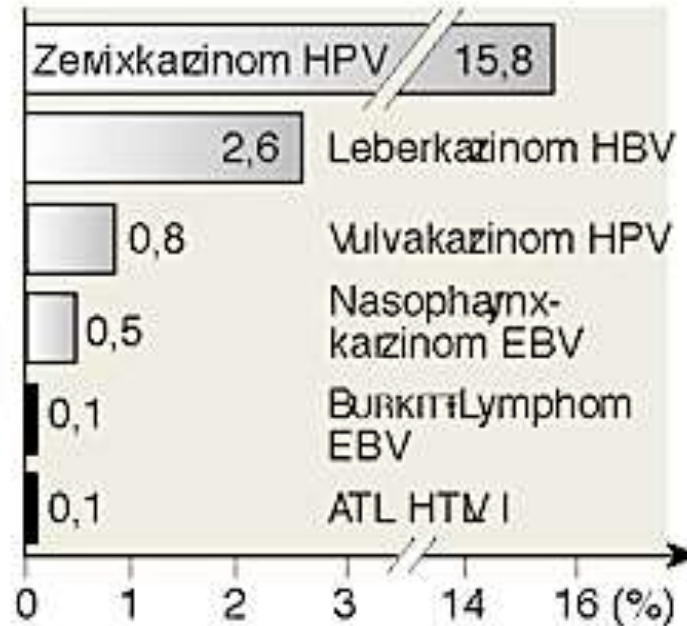
International Agency for
World Health
Organization



Frauen



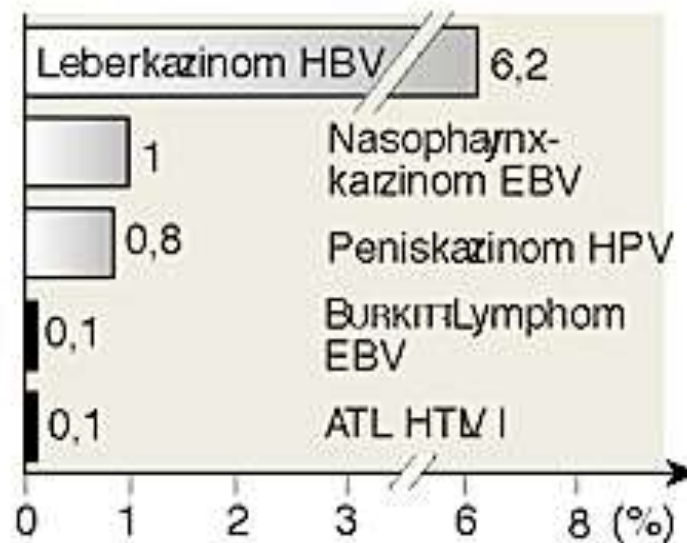
virusassoziierte
maligne Tumoren



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 Ammoniakbildung 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

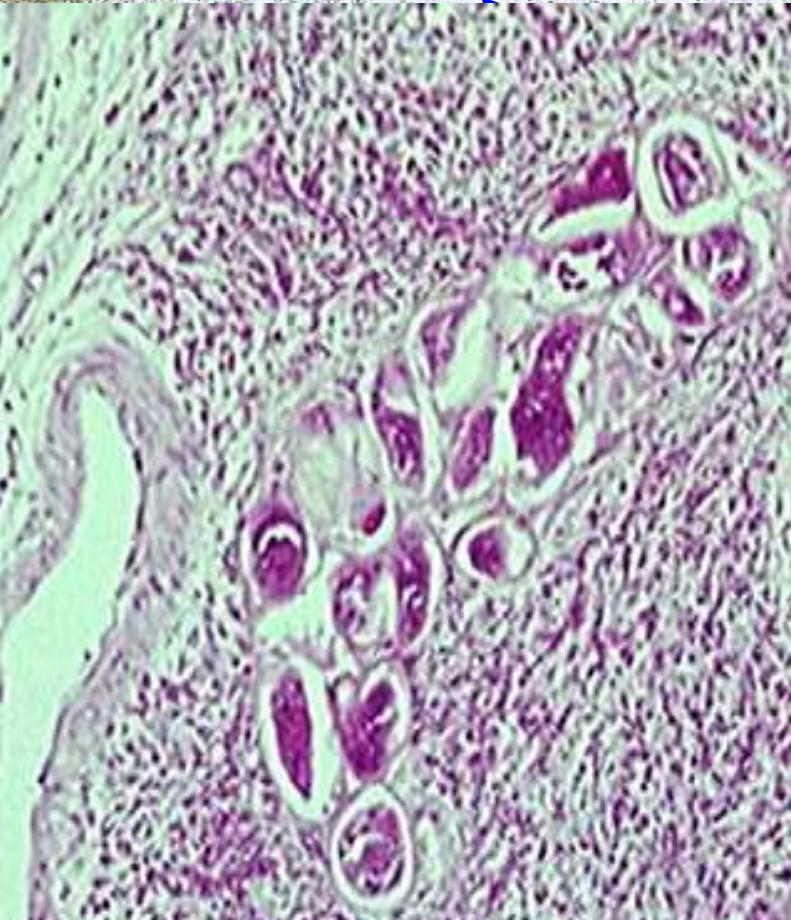


Blasenkrebs





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

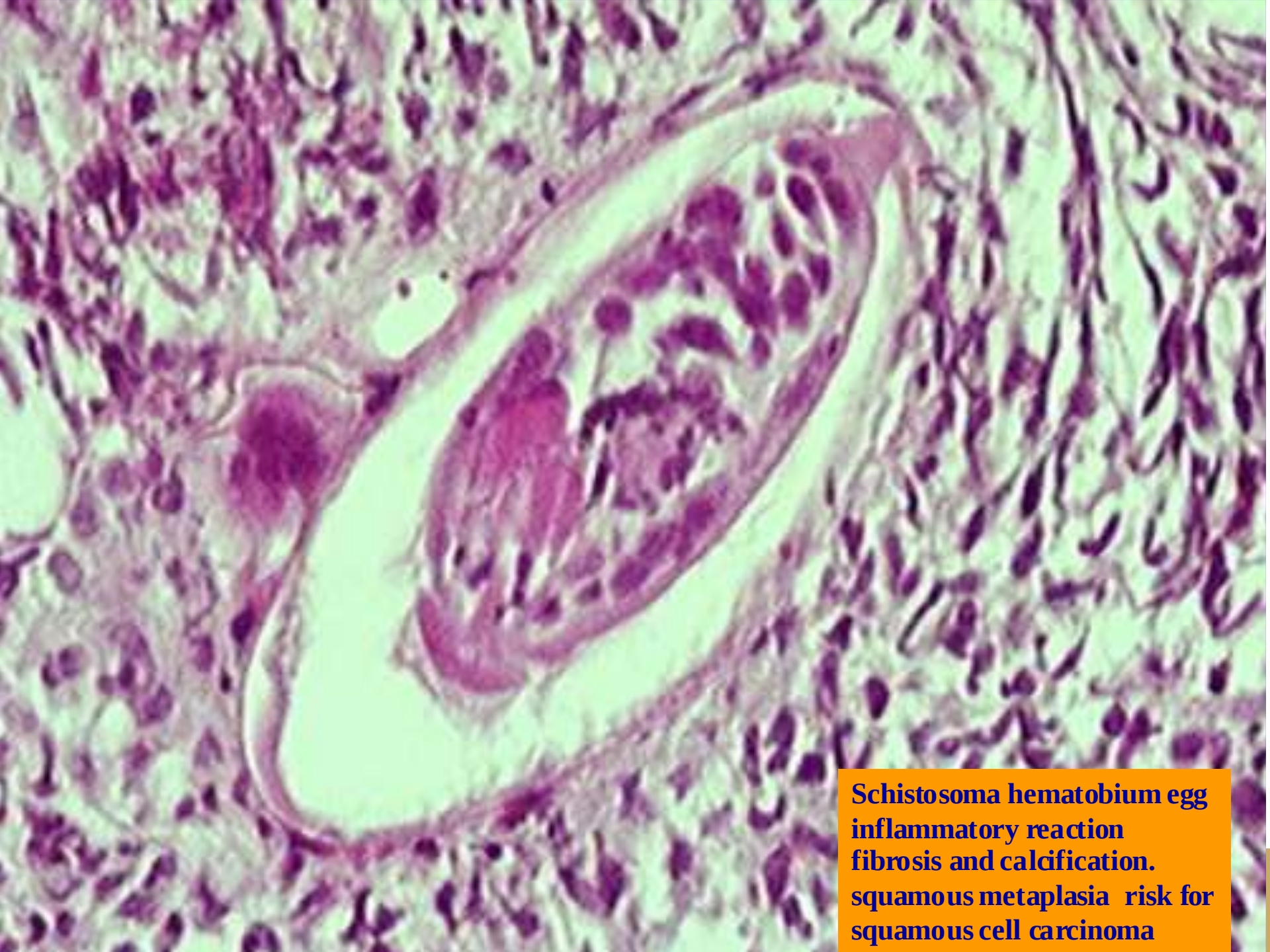
Steinbildung

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

vergesellschaftete

Family cancer – Mamma und Kolorektales 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
Dickdarm, Rektum	hohe Konsumption von geräucherten Speisen familiäre Polypose des Dickdarms
Lunge und Bronchien	Kohlehydrat- und Fett-reiche und Ballaststoff-arme D Chron. Colitis ulcerosa, M. Crohn Zigarettenraucher Bergwerksarbeiter Industriearbeiter mit Asbestexposition



Risikosituationen für einige wichtige Neoplasien II.

Brustdrüse

Gebärmutterhals

Haut

Pleuramesotheliom

Leberkarzinom

Harnblase

Leukämien

Nulliparität, späte Gravidität
familiäres Risiko

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

UV-Exposition (Seeleute, Landwirte)

Asbest-Exposition

Afrika (Aflatoxin)

HBV-Infektion

Leberzirrhose

Zigarettenraucher

Arbeiter in chemischer Industrie

Strahlenexponierte



Bronchialkarzinom

Diagnostik: Staging zur Klärung der Operabilität

Ausschluß von Fernmetastasen (kontralat. Lunge, Knochen, Leber, Hirn, Nebenniere)

Beurteilung des Lymphknotenstatus (N3 Lymphknoten)



Bei Fernmetastasen / N3 LK (Stage IIIb) hat der Patient von einer operativen Therapie keinen prognostischen Vorteil



A Befall mediastinale LK



C Knochenmetastase OS
Sacrum

CT: -Schädel, -Thorax, -Abdomen

Skelett-Szintigraphie

PET/CT

EUS

Mediastinoskopie

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !



Semmelweis Universität
<http://semmelweis.hu/>

Immunpathologie I.

Prof. Dr. András Kiss
Med. habil., Ph.D., D.Sc.