

محضر اجتماع لجنة الحكم

(١) توطئة لدخول امتحان الدكتوراه في / الباثولوجيا الاكلينيكية وتحليلات الامراض السرطانية على الرسالة المقدمة من الطبيب / ماجده رشدي ابسخيرون تادرس

اجتمعت لجنة الحكم على الرسالة المذكورة من السادة /

(عن المشرفين)

الاستاذ الدكتور / سهير عبد الحفيظ عيسى

(مستحق داخلی)

الاستاذ الدكتور / هدير احمد المحلاوي

(ممتحن خارجی)

الاستاذ الدكتور / كوكا سعد الدين عبد الوهاب

وذلك في يوم الثلاثاء الموافق ٢٠٠٩/٣/٣١ في الساعة الثانية عشر صباحا في جلسة علنية بمدرج / قاعة المؤتمرات بالمعهد .

ثم ناقشه السادة أعضاء لجنة الحكم في

وقد رت اللجنة
التي هيأتها في الخريف من قبل

الأستاذ الدكتور

الأستاذ الدكتور

الأستاذ الدكتور

جامعة القاهرة
المعهد القومى للاورام

محضر اجتماع لجنة الحكم

على الرسالة المقدمة من الطبيب / ماجده رشدى ابسخيرون تادرس
(١) توطئة لدخول امتحان الدكتوراه فى/ الباثولوجيا الاكلينيكية وتحليلات الامراض السرطانية

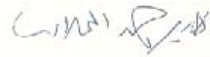
اجتمعت لجنة الحكم على الرسالة المذكورة من السادة /
الاستاذ الدكتور / سهير عبداللطيف عيسى (عن المشرفين)
الاستاذ الدكتور / هدير احمد المحلاوى (ممتحن داخلى)
الاستاذ الدكتور / كوكا سعد الدين عبدالوهاب (ممتحن خارجى)

وذلك فى يوم الثلاثاء الموافق ٢٠٠٩/٣/٣١ فى الساعة الثانية عشر صباحا
فى جلسة علنية بمدرج / قاعة المؤتمرات بالمعهد .

ثم ناقشه السادة أعضاء لجنة الحكم فى

وقررت اللجنة قبول الرسالة المقدمة
الى المعهد القومى للاورام

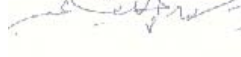
الاستاذ الدكتور



الاستاذ الدكتور



الاستاذ الدكتور



Viruses as risk factors in Lymphomas

(HBV , HCV , EBV , CMV , HHV-8)

thesis submitted for

*The partial fulfillment of MD degree in Clinical
Pathology and Oncologic laboratory medicine*

By

Dr. Magda Roshdy Abscherown Tadrous

MBBch, M.S in Clinical and Chemical Pathology

University of Alexandria

Supervised By

Prof. Dr. Amira Mokhtar Khorshed

Professor of Clinical & Chemical Pathology

National Cancer Institute ,

University of Cairo

Prof. Dr. Nadia Mahmoud Mokhtar

Professor of pathology

National Cancer Institute ,

Cairo University

Prof. Dr. Sohair Abd El Latif Eissa

Professor of Clinical & Chemical Pathology

National Cancer Institute ,

Cairo University

National Cancer Institute- Cairo University

(2009)

بعض الفيروسات كعامل مسبب لأورام

الغدد الليمفاوية

رسالة مقدمة توطئة للحصول على درجة
الدكتوراه فى الباثولوجيا الإكلينيكية
وتحليلات الأمراض السرطانية

مقدمة من

الطبيبة / ماجدة رشدى أبسخيرون تادرس
بكالوريوس طب وجراحة
ماجستير الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية - جامعة الإسكندرية

تحت إشراف

أ. د أميرة مختار خورشيد
أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية
المعهد القومى للأورام - جامعة القاهرة

أ.د نادية محمود مختار

أستاذ باثولوجى
المعهد القومى للأورام - جامعة القاهرة

أ.د سهير عبد اللطيف عيسى

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية
المعهد القومى للأورام جامعة القاهرة
المعهد القومى للأورام - جامعة القاهرة

٢٠٠٩م

لجنة الإشراف

موافقون

أ. د أميرة مختار خورشيد
أستاذ الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية
المعهد القومى للأورام - جامعة القاهرة

.....

أ.د نادية محمود مختار
أستاذ باثولوجى

المعهد القومى للأورام - جامعة القاهرة

.....

أ.د سهير عبد اللطيف عيسى
أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية
المعهد القومى للأورام جامعة القاهرة

.....

موافقون

لجنة الحكم

أ.د سهير عبد اللطيف عيسى

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

المعهد القومى للأورام جامعة القاهرة

.....

عن المشرفين

أ.د كوكا سعد الدين عبد الوهاب

أستاذ الميكروبيولوجي

كلية طب الأزهر " بنات " - بالقاهرة

.....

(ممتحن خارجى)

أ . د هدير أحمد المحلاوى

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

المعهد القومى للأورام - جامعة القاهرة

.....

(ممتحن داخلى)

Supervisors' Committee :

Approval

Prof. Dr. Amira Mokhtar Khorshed

Professor of Clinical & Chemical Pathology

National Cancer Institute ,

University of Cairo

.....

Prof. Dr. Nadia Mahmoud Mokhtar

Professor of pathology

National Cancer Institute ,

Cairo University

.....

Prof. Dr. Sohair Abd El Latif Eissa

Professor of Clinical & Chemical Pathology

National Cancer Institute ,

Cairo University

.....

Examiners' committee :

Approval

Prof . Dr . Sohair Abd El Latif Eissa

Professor of Clinical & Chemical Pathology

National Cancer Institute ,

Cairo University

.....

Prof .Dr .Kouka Saad Eldeen Abd Elwhaab

Professor of Microbiology

Faculty of Medicine , Branch for Girls ,

Azhar University

.....

Prof . Dr .Hadeer Ahmed Elmahlawy

Professor of Clinical & Chemical Pathology

National Cancer Institute ,

Cairo University

.....

Abstract

The present study was carried out on 200 individuals, 100 adult patients newly diagnosed with lymphoma, and 100 apparently healthy adult individuals matched with cases based on age and sex.

Viral panel were measured for all studied individuals using ELISA and PCR

Results of the patients by ELISA and PCR

- The prevalence of HBsAg by ELISA was 4% and 16% by PCR.
- The prevalence of HCV antibody measured by ELISA was 47% and 31 % by PCR.
- The prevalence of CM V IgM was 12% & IgG was 84% and 11 %by PCR.
- The prevalence of EBV IgG was 100% and 22% by PCR.
- 1 % of the cases were HHV-8 positive by PCR.

Results of the Controls by ELISA and PCR

- By ELISA 1% HBsAg positive, 3% HCV Ab positive, 12% CMV-IgM positive, 82% CMV-IgG positive, negative EBV-IgM, 90 % EBV-IgG positive.
- By PCR 1 % HBV positive, 1 % HCV positive, negative CMC, EBV and HHV-8.

From the above, there is a very high statistically significant difference between cases of lymphoma and controls as regards viral panel by ELISA and RT-PCR, so we could conclude that possible infectious role in lymphoma development.

(Key Words: Lymphoma-Virus B, C, CMV, EBV, HHV-8, ELISA, PCR)

Acknowledgement

First and foremost, may all thanks and praise be to God, the most merciful. Without his blessing, this work would never be existed.

I have been privileged to be under supervision of **Prof. Dr. / Amira Mokhtar Khorshed** ,Professor of Clinical & Chemical Pathology, National Cancer Institute, University of Cairo, her valuable advices , precise comments and constructive remarks were the cornerstone in the initiation and `progression of this work .I will always admire her extensive medical knowledge and clinical experience .

I wish to express my thanks to **Prof. Dr. / Nadia Mahmoud Mokhtar** ,Professor of Pathology, National Cancer Institute , Cairo University , for her invaluable help , great support as well as confidence and interest toward work from the beginning .

No words will convey my gratitude to **Prof. Dr. / Sohair Abd El Latif Eissa**, Professor of Clinical & Chemical Pathology, National Cancer Institute ,Cairo University , for her patience , continuous constructive criticism and encouragement , besides allowing me access to her rich bibliography , her kind help without it this work would have been impossible .

I wish to thank **Dr. / Dalia Yehya Kadry**, Lecturer of Clinical & Chemical Pathology, National Cancer Institute, Cairo University, for her kind supervision and practical guidance.

I wish to express my gratitude to all Professors and staff of the department for their heartily and friendly disposition.

I would also like to thank the patients included in this work without their cooperation this thesis would not have been possible.

I am greatly indebted to all my family members and specially my mother, my husband, kids; who gave and still giving me love and support.

To every one helped me I wish all the best, May God bless every one.

LIST OF CONTENTS

	Page No.
* Acknowledgement	
* List of Abbreviations	i
* List of Tables	vi
* List of Figures	ix
* Introduction	1
* Aim of the Work	2
* Review of literature (Chapter 1) Non Hodgkin Lymphoma	3
* Epidemiology	3
* Etiology	5
* Molecular pathogenesis	7
I- Proto-oncogene activation	7
II- Tumor suppressor gene inactivation	9
* Classification	10
- REAL classification	10
- WHO classification	12
* Indolent NHL	15
* Aggressive NHL	17
* Diagnosis	21
* Infection-associated lymphomas	33
* Mechanism of viral oncogenesis	38
Chapter 2 :	40
* Viral Hepatitis	40
Definition and etiology	40
* Hepatitis B virus	40
Properties	40
Epidemiology and mode of transmission	41

Structure of the Dane Particle HBV (Virology)	41
Geographic Distribution of HBV Genotypes	42
Clinical course :	43
Laboratory Features & Serological Profile	44
Diagnosis of chronic HBV	45
Factors Associated with Progression of HBV -related Liver Disease	46
* Hepatitis C virus	47
Properties	47
Clinical Picture	47
Epidemiology and mode of transmission	47
Virology	48
Clinical course	50
Laboratory Diagnosis	50
Chemistry	50
Serology	51
- Fibro Test-Acti Test (FT-AT)	52
☞ Hepatitis C virus - related lymphoproliferative disorders	53
- Mixed Cryoglobulinemia	53
- Lymphoma & HCV	57
Pathogenesis of HCV -related Lymphoproliferative disorders	59
* Herpesviridae	62
Viral structure	62
Herpes virus life -cycle	62
Human herpesviridae infections	63
* Cytomegalo Virus (CMV)	64
Important Properties	64
Transmission and Epidemiology	64

Pathogenesis and Immunity	64
Clinical findings	65
Laboratory Diagnosis	66
✂ CMV associated lymphoma	66
* Cytomegalovirus pneumonia in patients with lymphoma	68
* Epstein Barr Virus (EBV)	69
Diseases associated with EBV	69
Important Properties	69
Transmission and Epidemiology	69
Pathogenesis and Immunity	70
Clinical Findings	70
Laboratory Diagnosis	70
✂ Epstein - Barr virus (EBV) associated lymphoma and Neoplasia	71
Latency and Transformation	71
* Human Herpes Virus - 8 (HHV- 8)	78
✂ HHV - 8 associated lymphoma	79
* Patients and Methods	83
* Results	97
* Discussion	141
* Summary	159
* References	162
* Arabic summary	

LIST OF ABBREVIATIONS

ADAM	Adisintegrin and metalloprotease
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALT	Alanine AminoTransferase
Anti -HB	Anti bodies to hepatitis B
API-2	Apoptosis inhibitor 2
AST	Aspartate AminoTransferse
ATL	Adult T cell leukemia
ATLL	Adult T cell lymphoma /leukemia
ATM	Ataxia teleangectasia mutated
BL	Burkitt's lymphoma
BMT	Bone marrow transplantation
BSAP	B cell lineage specific activator protein
c-Myc	Cellular myelocytomatosis
C4ST-1	Chondroitin -4-O-sulfotranseferase 1
CCND1,2,3	Colour changing Karyotyping
CD	Cluster of differentiation
CDK	Cyclin-dependent kinase
CDK1	Cyclin-dependent kinase inhibitor
CGS	Cryoglobulines
CIC	Circulating immune complexes
CLAP	CARD like apoptotic protein
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
CMV	Cytomegalo virus
CMVP	Cytomegalo virus pneumonia
CR	Complement receptor
CSB	Cancer specimen Bank
CT	Computed tomographic
CTCL	Cutaneous T cell lymphoma
DLBCL	Diffuse large B cell lymphoma

DNA	Deoxyribonucleic acid
EBER	Epstein Barr virus encoded RNA
EBNA	Epstein Barr nuclear antigen
EBV	Epstein Barr virus
EHMS	Extra hepatic manifestation
ELISA	Enzyme - linked immunosorbent assay
EMA	epithelial membrane Antigen
FcγRIIB,FCGR2B	Fc gamma receptor IIB
FGFR1	Fibroblast growth factor receptor 1
FL	Follicular lymphoma
FLICE	Fas - ligand inhibitory Converting Enzyme
FNA	Fine needle aspiration
FT- AT	Fibro test - acti test
GC	Germinal center
GGT	γ glutamyl- Transpeptidase
gp	Glycoprotein
H. pylori	Helicobacter pylori
HAV	Hepatitis A virus
HBcAg	Hepatitis B core Antigen
HBeAg	Hepatitis B early Antigen
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis B virus
HCC	Hepato cellular carcinoma
hCMV	Human cytomegalo virus
HCV	Hepatitis C virus
HD	Hodgkin disease
HDV	Hepatitis D virus
HEV	Hepatitis E virus
HGV	Hepatitis G virus
HHV-8	Human herpes virus-8
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human leucocytic antigen
HOX	Homeobox
