

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**SZOLUBILIS TUMORANTIGÉNEK ÉS SZEKUNDER
TUMOROK AUTOIMMUN-REUMATOLÓGIAI
KÓRKÉPEKBEN**

Készítette:

Dr. SZEKANECZ ÉVA

Programvezető:

Prof. Dr. Zeher Margit

Témavezetők:

Dr. Kiss Emese egyetemi docens

Dr. Szűcs Gabriella egyetemi adjunktus

DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM

Debrecen
2008

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítésjegyzék	4
1. Bevezetés	5
1.1. Általános tudnivalók	5
1.2. Reumatológiai kórképek és malignus tumorok összefüggései	6
1.3. Szekunder tumorok kialakulása reumatológiai betegségekben	7
1.4. Az immunszuppresszív kezelés lehetséges daganatkeltő hatásai	11
1.5. Szolubilis tumor-asszociált antigének reumatológiai kórképekben	16
2. Célkitűzések	19
3. Betegek és Módszerek	21
3.1. Betegek	21
3.2. Belső szervi manifesztációk, immunlaboratóriumi vizsgálatok és aktivitási skálák	21
3.3. Daganat epidemiológiai vizsgálatok	22
3.4. Szolubilis tumorantigének meghatározása a betegek szérumában	23
3.5. Statisztikai analízis	24
4. Eredmények	25
4.1. Szekunder tumorok rheumatoid arthritisben	25
4.2. Szekunder tumorok szisztémás sclerosisban	28
4.3. Szekunder tumorok szisztémás lupus erythematosusban	31
4.4. Szolubilis tumorantigének rheumatoid arthritisben	36
4.5. Szolubilis tumorantigének szisztémás sclerosisban	41
4.6. Szolubilis tumorantigének lupus erythematosusban	43
5. Megbeszélés	46
5.1. Reumatológiai kórképekkel társuló tumorok	46
5.1.1. Rheumatoid arthritis	46
5.1.2. Szisztémás sclerosis	49

5.1.3.	Szisztémás lupus erythematosus	51
5.2.	Szolubilis tumorantigének reumatológiai kórképekben	54
5.2.1.	Rheumatoid arthritis	54
5.2.2.	Szisztémás sclerosis	57
5.2.3.	Szisztémás lupus erythematosus	58
6.	Összefoglalás	59
7.	Új eredmények	61
8.	Köszönetnyilvánítás	63
9.	Irodalomjegyzék	65
9.1.	Hivatkozott közlemények	65
9.2.	Saját publikációs jegyzék	71
9.2.1.	Az értekezést megalapozó közlemények	71
9.2.2.	Az értekezés témakörében készült absztraktok	72
9.2.3.	Egyéb témakörben megjelent könyvrészlet	73
9.2.4.	Egyéb témakörben megjelent közlemények	73
9.2.5.	Egyéb témakörben készült absztraktok	73
10.	Függelék	75
10.1.	A daganatban is szenvedő RA-s betegek rövid kórtörténete	75
10.2.	A daganatban is szenvedő SSc-s betegek rövid kórtörténete	78

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ACA	anti-centromer antitest
ANA	anti- nukleáris antitest
anti-CCP	anti-ciklikus citrullinált peptid
anti-dsDNS	kettősszalú DNS ellenes antitest
anti-Sc170	anti- topoizomeráz I antitest
ACR	Amerikai Reumatológiai Kollégium
AZA	azathioprin
bcl-2	tumor szupresszor gén 2 (' B Cell Lymphoma')
C4	komplement 4 faktor
CA-125, 15-3	cancer antigen 125, 15-3
CA 19-9	carbohydrate antigen 19-9
CEA	carcinoembrionalis antigén
CD20	sejtfelszíni antigén csoport (' C luster D ifferenciáció')
CI	konfidencia intervallum
CLL	krónikus lymphoid leukemia
COX-2	ciklooxygenáz-2
CPH	cyclophosphamid
CRC	colorectalis carcinoma
CRP	C reaktív protein
CyA	cyclosporin A
DAS28	betegségaktivitási pontrendszer RA-ben
dcSSc	diffúz cutan scleroderma
DE OEC	Debreceni egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DMARD	betegségfolyást módosító reumaellenes gyógyszerek (' D isease M odifying A ntirheumatic D rugs')
DNS	dezoxi ribonukleinsav
EBV	Epstein-Barr vírus
Hep2	onkológiai kutatásokban használt epidermális sejtvonal (' H uman E Pithel 2')
HFA	Health For All átlagpopulációs adatbázis
HR-CT	nagyfelbontású computer tomográfia
ICAM	intercellularis adhéziós molekula
IgM	immunglobulin M
kDA	kiloDalton
lcSSc	lokalizált scleroderma
LEF	leflunomid
Le-x	Lewis-x antigén
MALT	extranodalis marginalis B-sejtes NHL (' M ucosa- A ssociated L ymphoid T issue')
MCTD	kevert kötőszöveti betegség
MTX	methotrexate
MUC	mucinszerű glikoprotein
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NK	natural killer sejt
NSAID	non-steroid gyulladáscsökkentő
RA	rheumatoid arthritis
RF	reuma faktor IgM
RR	response rate, válaszadási arány
SIR	standard incidenciaráta
SLE	szisztémás lupus erythematosus
sLe-a	syallil-Lewis a antigén
SLEDAI	SLE betegségaktivitási index
sLe-x	syallil Lewis-x antigén
SMR	standard morbiditási ráta
SSc	szisztémás sclerosis
SSZ	sulfasalazin
TAA	tumor-asszociált antigén
TNF	tumor nekrozis faktor

1. BEVEZETÉS

1.1. Általános tudnivalók

Az autoimmun-reumatológiai kórképek hátterében közös a genetikai hajlam, az exogén faktorok (pl. fertőző ágens, környezeti tényezők, dohányzás) által beindított autoimmun folyamat és a krónikus gyulladás, mely, megfelelő terápia hiányában, végsősoron több szövet, szerv tönkremeneteléhez vezet. Ezen munkában a rheumatoid arthritisről (RA), szisztémás sclerosisról (SSc) és a szisztémás lupus erythematosusról (SLE) lesz szó (1-3).

Röviden, a **RA** krónikus sokízületi gyulladásal jár. Genetikailag fogékony egyénben környezeti faktorok (ma elsősorban a dohányzás) hatására a gyulladásos folyamat középpontjában a szöveti citrullináció áll. Számos fehérje (pl. keratin, vimentin, fibrinogén) citrullinációja anti-citrullin antitestek termelődését váltja ki. Az autoimmun folyamat synovitishez, arthritishez vezet, és szimmetrikus eloszlásban elsősorban a kis-, ritkábban a nagyízületek begyulladnak. Az ízületekben termelődő cytokinek, matrixbontó metalloproteináz enzimek hatására az ízületi porc, majd csont károsodik és legvégül az ízület strukturálisan és funkcionálisan tönkremegy (4,5).

Az **SSc** pathogenezisében három párhuzamosan futó központi folyamat, a gyulladás, a vascularis eltérések és a szöveti fibrosis állnak előtérben: a) a kóros T és B sejt működés következtében megváltozott immunreakció, autoimmunitás jelentkezik; b) a micro- és macrovasculatura eltérései, az obliteratív vasculopathia szöveti hypoxiát okoz; c) a hypoxia s a fibroblastok funkciózavara a kollagén és más extracelluláris matrixkomponensek szöveti lerakódásához vezet. Mindezek hatására a bőr fibrosisa (scleroderma), a belső szervi tünetek közül pedig a pulmonalis alveolitis és fibrosis, pulmonalis hypertensio, cardiomyopathia, sclerodermás vesebetegség emelhetők ki (6,7).

SLE-ben a genetikai meghatározottság mellett a hormonális hatások, a női dominancia szerepe egyértelmű. A központi autoimmun-gyulladásos folyamat során röviden és sémásan az

immunreguláció komplex zavara, a tolerancia csökkenése és a regulatív T sejtek működészavara vezet a tolerancia „áttöréséhez”. Ennek következtében autoreaktív T sejtek szaporodnak fel, a fokozott T sejt aktivitás mellett poliklonális B sejt aktiváció jellemző, mely számos autoantitest (SLE-ben száznál többet írtak le) termelődését váltja ki. A pathogenezis fontos eleme a fokozott apoptózis is. Mindezek számos gén (cytokinek, CRP, Fc receptorok, stb) átíródásán keresztül az autoimmun gyulladás felfokozódását idézik elő, és ez az érintett szervek (elsősorban bőr, vese, szív, tüdő, máj, idegrendszer, ízületek) károsodásához vezet. A legtöbb szervi károsodást immunkomplex-mediált mechanizmusok (III. típusú hypersensitivitas) váltják ki (8-10).

1.2. Reumatológiai kórképek és malignus tumorok összefüggései

A reumatológiai kórképek és a malignus tumorok több területen függenek össze: a) ezen kórképekben, így RA-ben, SSc-ben és SLE-ben is, a tartós szöveti gyulladás és más tényezők következtében megnő a szekunder lymphoproliferatív kórképek és szolid tumorok incidenciája; b) az ezen betegségekben alkalmazott tartós immunszuppresszív terápia (pl. cyclophosphamid, azathioprin, biológiai szerek) onkogén hatású lehet; c) a gyulladásos leukocyták, a tumorsejtekhez hasonlóan, tumorantigéneket expresszálnak, melyek, vedlés („shedding”) következtében megjelennek a szérumban és összefüggést mutathatnak a betegség aktivitásával is; d) a tumorok irányából megközelítve a kérdést, számos tumor mozgásszervi paraneoplasziás szindróma képében jelentkezve autoimmun kórképet utánozhat, így polyarthritisszel, sclerodermával, myositisszel, RA-, lupus- vagy scleroderma-szerű klinikai képpel jelentkezhet. Jelen munkánkban a paraneoplasziás szindrómát nem tárgyaljuk, erről a közelmúltban munkacsoportunkban több összefoglaló, eredeti közlemény és PhD disszertáció született (11-14). Elsődlegesen, az autoimmun kórképekben jelentkező szekunder tumorokról és a szolubilis

tumorantigénekről szólnak bővebben, és helyenként megemlítjük a terápia esetleges vonatkozásait is.

1.3. Szekunder tumorok kialakulása reumatológiai betegségekben

Az elmúlt két évtizedben derült fény arra, hogy több autoimmun-reumatológiai megbetegedésben megnövekszik a szekunder rosszindulatú daganatok incidenciája. Az elhúzódó immunopathológiai reakció és a gyulladás számos mechanizmus révén vezet daganatok, ezen belül elsősorban lymphomák, de szolid tumorok kialakulásához is (14,15). Mindez főleg a krónikus, tartósan fennálló alapbetegség következménye, de, mint láttuk, az immunszuppresszív gyógyszeres kezelés is növelheti a kockázatot (14,15). Sokszor elég nehéz e két tényezőt egymástól elkülöníteni és a daganatképződés pontos okát meghatározni. A tumorigenezisben virális faktorok is szerepet játszhatnak (14,15). Fontos kiemelni, hogy amíg korábban az autoimmun kórképek túlélése sokkal rosszabb volt és a betegek "nem érték meg" a szekunder tumorok kialakulását, addig manapság, a hatékony terápia és a gondos követés következtében a legtöbb autoimmun, gyulladásos kórkép ötéves túlélése 90% felett van. Ezért ma már, valóban gyakrabban találkozunk az évek alatt kifejlődő szekunder malignomákkal (1-9).

RA-ban megfigyelték a lymphoproliferatív megbetegedések gyakoribbá válását, miközben a gyomor- és colorectalis daganatok rizikója csökkent az átlagpopulációhoz viszonyítva (15-17). Egy megbízható, közelmúltban publikált metaanalízist tekintve, az összes malignitás standard incidencia rátája (SIR) 1,05, míg a lymphomáé 2,08, a bronchusráké 1,6 volt (16). A nagyobb vizsgálatok alapján elmondható, hogy a SIR 0,95 és 1,07 közt változik (18). Úgy tűnik, a tartósan aktív alapbetegség a legfontosabb a tumorigenezis szempontjából (19,20). A társuló malignitások kialakulásának rizikója (SIR) hosszabb fennállás és az alapbetegség tartós aktivitása esetén mintegy 26-szoros a tartósan

alacsony betegségaktivitású esetekkel szemben (19). Csak a lymphomát tekintve, az alacsony betegségaktivitáshoz képest közepes RA aktivitás esetén 8-szoros, magas aktivitás esetén pedig 70-szeres lesz a rizikó (20). Ezen belül a gyorsult vérsejtsüllyedés, a duzzadt és érzékeny ízületek száma a lymphoma független rizikófaktorainak tekinthetők (16,17). Az egyébként is leukopeniával, hepato-splenomegaliával járó Felty-syndromásokban a lymphoma kialakulásának rizikója mintegy 12-szeres (21). A fokozott lymphoma-incidenciának, a Sjögren szindrómához és SLE-hez hasonlóan, a fokozott, krónikus B sejt stimuláció lehet az oka. Míg korábban a B sejtek szerepét nem tartották alapvetőnek a RA pathogenezisében, mára egyértelművé vált, hogy a B sejtek az antigénprezentációban, a rheumatoid factor és a citrullinált fehérjék elleni autoantitestek termelésében is kiemelt szerepet játszanak. Tartósan magas szérumszintű rheumatoid factor mellett nagyobb a lymphomák kialakulásának rizikója (15,19). Ami a szolid tumorokat illeti, több tanulmányban is fokozottnak találták a bronchusrák rizikóját (16,18), míg a colorectalis daganatok és az emlőrák gyakorisága az átlagpopulációénál ritkább (16-18). A terápián belül a methotrexat és a biológiai terápia lehetséges onkogén szerepéről később lesz szó (19-22). Azt azonban már itt ki kell emelni, hogy a RA terápiájának második vonalába nemrég bevezetett B sejt gátló terápia (anti-CD20 antitest; rituximab) elvileg csökkentheti a megnövekedett lymphoma rizikót, bár ez egyelőre nem bizonyított (15,19,22). A csökkent colorectalis carcinoma rizikót pedig a tartós nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID), ezen belül főleg a ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlók (coxibok) tartós szedésével hozzák összefüggésbe (15,19,22). Összességében azonban, RA-ben a tumorok rizikójának fokozódása RA-ban nem egyértelmű, mert az alapbetegség egyértelműen malignitásra hajlamosít, míg az immunszuppresszív gyógyszerek, bár önmagukban esetleg szintén fokozhatják a kockázatot, az alapbetegség aktivitásának és progressziójának csökkentése révén, viszont előnyös hatásúak.

SSc-ben az esetek 3-11%-ában alakul ki malignitás (23). Ezen kórképben elsősorban a lymphoproliferatív kórképek gyakoribbá válását írták le, míg szolid tumorok elsősorban a

fibrosis által érintett szervekben (bőr, nyelőcső, tüdő) alakulhatnak ki (15,18,19,24). A szekunder tumorok elsősorban a diffúz cutan (dcSSc) formában jelentkeznek. A non-Hodgkin lymphoma (NHL) mellett a tüdő-, nyelőcső-, bőr-, primer máj- és emlőrák előfordulása gyakoribb (15,18,19,24,25). Összességében a sclerodermás betegekben 1,5-5-szörös rizikófokozódást írtak le, de ezen belül a tüdőrák standard incidencia rátája (SIR) 7,8, a NHL-é 9,6, a bőrráké 4,2 és a primer májráké 3,3 (15,19,25,26). A tüdőrák kialakulása inkább a tüdőfibrosissal, mintsem a dohányzással mutatott összefüggést (15). A diagnosis időpontjában fennálló idősebb életkor független rizikófaktor a szekunder tumor kialakulását tekintve (26). A B sejtes lymphoma rizikója, mint láttuk, különösen magas, itt is az alapbetegség pathogeneziséből adódó krónikus B sejt stimuláció szerepe döntő (15,25). Magunk az irodalomban, az elmúlt 30 évben mintegy 10 B sejtes lymphoma, köztük CLL esetét találtuk, és 3 saját esetet a közelmúltban magunk is prezentáltunk (25). A két hazai scleroderma munkacsoport (Pécs és Debrecen) 366 SSc-s betege túlélésének elemzésekor 2006-ig összesen 16 esetben (4,4%) találtunk malignitást (27). A lokalizált scleroderma (lcSSc) viszont a malignitás tekintetében nem jelent fokozott rizikót (15,19). Mint később látni fogjuk, az SSc kezelésében alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerek közül elsősorban a cyclophosphamid esetében írták le, hogy fokozza a malignomák kialakulását (19,28,29).

SLE-ben elsősorban kis betegszámú kohorszvizsgálatok adatai állnak rendelkezésre. Több kutatócsoport a lymphomák, egyes sarcomák és az emlőrák fokozott mértékű előfordulását észlelték (14,15,30), de mások vizsgálatai ezt nem erősítették meg (31). Az is lényeges, hogy olyan vizsgálatokban is, ahol az összesített tumorrizikó nem volt fokozott, a daganatok közt, lymphoproliferatív kórképek gyakoribb előfordulását észlelték (15,30,31). Az egyes vizsgálatokban a rizikónövekedés 1,1-2,6-szoros volt (15,19). Egy metaanalízisben korábbi hat kohorsz eredményeit tekintették át, és összességében a daganatképződés rizikóját 1,6-szorosnak, ezen belül a NHL rizikóját 3,6-szorosnak, a Hodgkin-kórét 2,3-szorosnak találták. A szolid tumorok közül az emlőrák enyhe, 1,5-szörös rizikófokozódását észlelték,

viszont a tüdőrák és a colorectalis tumorok előfordulása SLE-ben nem volt gyakoribb (15,30). Az SLE és a lymphomák társulásának hátterében az egyértelmű, krónikus B sejt stimuláció mellett a defektív B sejt apoptózis, krónikus antigén stimuláció, bcl-2 onkogén expresszió szerepét vetik fel. Felmerült az Epstein-Barr vírus jelentősége is (15). A terápiás eljárások közül az SLE-ben is alkalmazott cyclophosphamid, azathioprin és methotrexat szerepe, más kórképekhez hasonlóan, itt is kérdéses (8,15,19).

Bár ezen munkának nem része, a teljesség kedvéért röviden még egy autoimmun kórképről, a szekunder tumorok szempontjából kiemelten fontos **Sjögren szindrómáról** is szólnunk kell, hiszen ez a betegség szekunder módon viszonylag gyakran társul RA-hoz, SSC-hez és SLE-hez, sőt ezen kórképekben a társuló Sjögren szindróma a fokozott malignitási hajlam független rizikófaktor (14,15,19). A Sjögren szindrómás betegeknek összességében 13-44-szeres rizikója van **NHL** kialakulására, így ez a kórkép a krónikus autoimmun betegség talaján kialakuló tumorok prototípusa (15,19). Az első jelentés 1964-ből származik, amikor 58 Sjögren szindrómás beteg közül négyben alakult ki lymphoproliferatív megbetegedés (22). Az ilyen betegek mintegy 4-10%-ában alakulhat ki valamilyen lymphoma, elsősorban alacsony malignitású B sejtes NHL és mucosalis (MALT) lymphoma. Emellett, jóval ritkábban, Waldenström macroglobulinaemia, CLL és myeloma multiplex előfordulását is jelentették (15,21). Ezzel szemben egyéb, főleg **szolid tumorok** kialakulása Sjögren szindrómában nem gyakoribb, mint az átlagpopulációban (15,19,21). Ebben a betegségben is a krónikus, excesszív B sejt stimuláció vezet évek alatt lymphoma kialakulásához. A nyál- és könnymirigyek antigénjei a B sejtek klonális expanzióját okozzák (21,32). Az alapbetegség mellett, a vírusok közül az Epstein-Barr vírust is felelőssé teszik a lymphoproliferációért, igaz, sem a vírust, sem részecskéit nem sikerült kimutatni a lymphomás betegek nyirokcsomóiban (15,21,32). Genetikai faktorok, így kromoszomális transzlokációk, köztük a t(14;18) és bcl-2 transzlokációk is növelik a lymphoma rizikót Sjögren szindrómában (15,19,33). Érdekes, hogy amíg lymphomás esetekben sikerült

kimutatni a bcl-2 transzlokációt, addig a lymphoma kialakulása előtti időszakban ez nem volt jelen. Így a transzlokációk kimutatása az autoimmun betegek egy kisebb csoportjában korrelál a lymphoma rizikóval, és lehetővé teszi a malignus transzformáció korai kiderítését (15). Ami a klinikai tüneteket illeti, a lymphoma kialakulása tekintetében magas rizikót jelent a tapintható purpura, a bőrfekélyek, a cryoglobulinaemia, az alacsony komplement 4 faktor (C4) szint, a monoklonális gammopathia, a cytopeniák, splenomegalia és a nyirokcsomók tartós megnagyobbodása (15,19,22). Hasonló mechanizmusok vehetnek részt más autoimmun kórképekhez társuló szekunder lymphomák kialakulásában is (19,25).

Míg eddig azt tárgyaltuk, hogy az egyes autoimmun betegségekben mekkora a szekunder tumorok kialakulásának rizikója, addig egy másik aspektusból tekintve az is lényeges lehet, hogy az igazoltan daganatos esetek háttérében milyen gyakran lehet autoimmun-reumatológiai kórképet igazolni. Váróczy és mtsai (34) a DEOEC III.sz. Belklinikán gondozott 940 lymphomás beteg között keresték a társuló autoimmun kórképeket. Ebben a tanulmányban a 421 NHL-s beteg 7,6%-ában találtak valamilyen autoimmun kórképet. Leggyakrabban Sjögren syndroma társulására derült fény, de ritkábban RA, SSc, polymyositis és szisztémás vasculitis is előfordult a lymphomás esetek között. Az 519 Hodgkin-kóros beteg közül 8,6%-nál észleltek autoimmun comorbiditást. Az is figyelmet érdemel, hogy amíg a NHL esetek 70%-ában az autoimmun betegség megelőzte a lymphoma felismerését, addig a Hodgkin-kór után szekunder módon, a lymphoma jelentkezése és hosszú távú kezelése után alakult ki autoimmun kórkép társulása.

1.4. Az immunszuppresszív kezelés lehetséges daganatkeltő hatásai

Mint említettük, bár ezen disszertációnak nem elsődleges tárgya az immunszuppresszív kezelés onkogenitásának vizsgálata, röviden áttekintjük ezt a területet is. Az autoimmun-reumatológiai kórképek kezelésében számos citotoxikus gyógyszert alkalmazunk. Néhányuk

esetében ismert, hogy direkt vagy indirekt úton fokozzák a malignomák rizikóját. A gyógyszerek okozta tumorgenezisben számos faktor vehet részt. Egyes gyógyszerek a DNS-t direkt módon károsítják, ezért mutagének, ami tartós alkalmazás során fokozza a rák valószínűségét. Az általános immunszuppresszióknak az Epstein-Barr vírus által indukált lymphomák kialakulásában lehet szerepe. A cyclophosphamid direkt szöveti toxicitás révén okoz húgyhólyagrákot. A tumorok kialakulása arányos a kezelés időtartamával és a gyógyszer kumulatív dózisával, de összefügghet az egyidejű dohányzással is (15,19,28,29). Ismét meg kell említenünk azt is, hogy a gyógyszer mellékhatást sokszor alig lehet elkülöníteni az alapbetegség miatt eleve fokozott daganatrizikótól. Így elég nehéz eldönteni, hogy a tartósan aktív alapbetegség (pl. RA) vagy az egyébként tünetmentességet okozó immunszuppresszív kezelés jelent-e nagyobb rizikót (15,19,28). Mindehhez tudnunk kell, hogy legalább 10-20 éves kezelési tapasztalat és az ilyen hosszú idő alatt összegyűlt adatok szükségesek ahhoz, hogy egy adott szer tumorkeltő hatásáról nyilatkozni lehessen. Nem véletlen tehát, hogy az újabb hatóanyagok (pl. leflunomid, biológiai terápiás szerek) esetében ez alig lehetséges (19).

A cyclophosphamidot (CPH) ma már nemigen alkalmazzuk RA-ban, viszont SLE-ben, SSc-ben igen. A CPH alkiláló szer, így cytotoxicus, mutagén és carcinogén. A gyógyszer tartós alkalmazása mellett elsősorban húgyhólyag-, bőrrák, lymphoma és leukaemia fejlődhet ki, tartós kezelés mellett. A hólyag- vagy bőrrák kialakulásának 1,5-4-szeres kockázata van (19,29). A rizikófaktorok közé tartozik a kumulatív összdózis, a kezelés időtartama és az egyidejű dohányzás is (15,19,29). A hólyagrák tekintetében a molekula aktív metabolitjainak, az akroleinnek lehet direkt toxikus hatása. A rák kockázata kisebb bólus, intravénás alkalmazás, mint oralis adagolás esetén (15). Összességében tehát, a CPH-t súlyos, az életet veszélyeztető, szisztémás kórképek kezelésére korlátozzuk, ahol a várható siker meghaladja a rák okozta kockázatot.

A methotrexat (MTX) mellékhatásprofilja általában jóval kedvezőbb: nincs egyértelmű bizonyítékunk arra, hogy a szer önmagában fokozná a szolid tumorok

kialakulásának esélyét. Néhány közlemény megerősíti, hogy a MTX kezelés következtében megnőhet a lymphoproliferatív kórképek incidenciája (19,35). Az irodalomban eddig mintegy 50 MTX-tal kezelt RA-s esetben írtak le lymphomát. A betegek többségénél B sejtes lymphoma alakult ki, gyakran extranodális érintettséggel. A minták 41%-ában mutattak ki Epstein-Barr vírust (15,35). A MTX okozta szekunder lymphoma pathogenezisében az említett virális tényező mellett a CD5⁺ B sejtek malignus transzformációja, direkt onkogén hatás, a B sejtek csökkent apoptosisa, illetve csökkent NK sejt aktivitás szerepelhet (15,35). Összességében azonban több, hosszú, longitudinális vizsgálat is cáfolja a methotrexat ilyen jellegű kockázatát, sőt elképzelhető, hogy a MTX kezelés nettó hatása, az alapbetegség aktivitásának visszaszorítása révén, inkább a daganatrizikó csökkentése irányába mutat (15,35).

Az azathioprint (AZA) főleg az SLE kezelésére használják. Tartós AZA terápia mellett mind a szolid, mind a haematologiai malignitások (lymphomák és leukaemiák) esélye nagyobb (19,20,29). Az átlagnépességhez viszonyítva, az ilyen kezelés összességében, mintegy tízszeres rizikót jelent lymphoma kialakulását tekintve. Itt is a kumulatív dózis a legfőbb rizikófaktor (15,19,29).

Bár a cyclosporin A-t (CyA) RA-ban az 1980-as évek eleje óta alkalmazzuk, mégsem gyűlt össze elegendő betegre vonatkozó adat, hogy a gyógyszer esetleges onkogenitását megítélhessük (29). Néhány RA-s betegben Epstein-Barr vírus-asszociált lymphomák kialakulását írtak le (15). Ezzel szemben, 1000 CyA-val kezelt RA-s beteg retrospektív analízise során nem igazolódott magasabb rákrizikó (15,19). Az is fontosnak látszik, hogy RA-ban alacsonyabb dózisokat alkalmazunk, mint szervtranszplantáció során.

Az egyéb, kis molekulatömegű gyógyszerek közül a leflunomid (LEF) is viszonylag rövid ideje szerepel a RA terápiás palettáján ahhoz, hogy a hosszabb távú mellékhatásokat megbecsüljük (15,19). A sulfasalazin (SZZ), és a már erősen háttérbe szorult aranysók és D-penicillamin esetében, évtizedes tapasztalat mellett nem figyeltek meg onkogenitást (15,19).

Baecklund és mtsai (20) metaanalízisükben több klasszikus DMARD tumorkeltő hatását vizsgálták, és az AZA kivételével, mely 4-szeres rizikónövekedést okozott, egyik bázisterápiás szer esetében sem észleltek daganatkeltő hatást.

Az utóbbi két évtized terápiájában a **biológiai szerek** jelentettek áttörést. Számos kutatócsoport vizsgálta a TNF- α ellenes kezelés (infliximab, etanercept és adalimumab) és a malignus kórképek közötti összefüggést (36-40). Az első nagy tanulmányban Geborek és mtsai (36) 757 RA-s, infliximabbal vagy etanercepttel kezelt beteget vetett össze egy 800 betegből álló, konvencionális DMARD terápiát kapó csoporttal. A biológiai terápiában részesülő csoportban a lymphomák kialakulásának rizikója 4,9-szeres volt a másik csoporthoz képest. Az összes daganat tekintetében azonban nem észleltek rizikófokozódást (36). Bongartz és mtsai (37) 9, legalább 12 hetes tanulmány adatait elemezve, az anti-TNF szerekkel kezelt betegekben a daganatképződés rizikóját 3-szorosnak ítélte. A legtöbb vizsgálatban a malignitások gyakorisága összefüggést mutatott a biológiai szerek magasabb kumulatív dózisával. Wolfe és mtsai két alkalommal, 2004-ben (39) majd 2007-ben (40) közzétették 19 ezer RA-s beteg követéses elemzését. A korábbi vizsgálatban az infliximabot vagy etanerceptet kapottak lymphoma incidenciája 2,9 volt a konvencionális DMARD-dal kezeltékhez képest (39). A lymphomaképződés az idősebb korral függött össze (39). Ezzel szemben a 2007-es vizsgálatban, ahol a betegek fele biológiai szert kapott, a biologikummal kezelt, versus nem kezelt csoport között nem volt különbség (SIR: 1,0) (40). A vizsgálatokból azért az is kitűnik, hogy biológiai terápiát eleve a tartósan magasabb aktivitást mutató, többféle DMARD-ra refrakter, primeren rosszabb prognózisú esetek kapnak, akikben a lymphoma rizikó már az alapbetegségből adódóan is nagyobb (36-40). Az a tény pedig, hogy nagyjából ugyanazon 18-19 ezer beteg követése során, a munkacsoport 2004-ben fokozott lymphoma rizikót észlelt anti-TNF terápia mellett, 2007-ben pedig már nem, amellet szől, hogy a biologikumok szélesebb körű, körültekintőbb alkalmazása, a nagyobb rutin, önmagában is csökkentheti az esetleg fokozott kockázatot. Emellet az is elképzelhető, hogy a

legutóbbi években már jóval több karbantartott, jól kezelt, kevésbé aktív gondozott beteg van világszerte (39,40).

Az újabb biologikumok közül az elsősorban RA-ban, de már SLE-ben is alkalmazott B sejteket gátló anti-CD20 antitest, a **rituximab** esetében a fentiek ellenkezője, a lymphoma elleni védelem merül fel. A rituximabot ugyanis eleve a B sejtes non-Hodgkin lymphoma kezelésére fejlesztették ki, és csak újabban került rá az RA kezelési palettájára (41). Más, alapvetően B sejtes pathogenezisú kórképekben, pl. primer Sjögren szindrómában az alapbetegségből eredő fokozott lymphoma-rizikót rituximabbal csökkenteni lehetett (42). RA-ban e tekintetben még nincs direkt vizsgálati adat.

A fenti szerekkel szemben, a tartósan alkalmazott **NSAID** kezelés csökkentheti a colorectalis rákok iránti rizikót. Az elmúlt évek slágertémája, egyben szomorú tanulsága volt a két nagy vizsgálat, melyben a tartós celecoxib és rofecoxib szedés preventív hatását vizsgálták a colorectalis adenomák kifejlődésére. Sajnos, az ismert cardiovascularis események miatt, az egyébként ígéretes vizsgálatok félbeszakadtak (43,44). Mindenesetre, mint fentebb láttuk, a két szer egyértelműen csökkentette a colorectalis rákok incidenciáját (15,19,43,44). Sajnos a több éven át folytatott, tartósa COX-2 gátló kezelésnek a gyakorlatban nincs realitása.

Összegzésül, fontos kiemelni, hogy a lymphoma és egyéb szekunder tumorok képződése tekintetében, valószínűleg elsődlegesen a rosszul kezelt, tartósan aktív alapbetegség a fő rizikófaktor. Az arthritis kezelésében alkalmazott szerek közül a MTX carcinogenitása nem bizonyított, a tumor incidenciát valóban fokozó CPH-t és AZA-t pedig elvértve adjuk. A TNF gátló biologikumok viszont alig 10-15 éve vannak a piacon, így a néhány megjelent nagy metaanalízis ellenére, daganatkeltő hatásuk nem tisztázott. E szerek alkalmazásakor fokozott óvatosság szükséges, mert a késői szövődmények, így a szekunder malignomák, később is felléphetnek.

1.5. Szolubilis tumor-asszociált antigének reumatológiai kórképekben

A daganatok felszínükön tumor-asszociált antigéneket (TAA) hordoznak, melyek szolubilis formában megjelennek a testnedvekben. Munkacsoportunk és mások korábban kimutatták, hogy több TAA nemcsak a daganatsejtek, hanem gyulladás során a leukocyták felszínén is megjelenhet (14,45-48). Több TAA szénhidrát és fehérje oldalláncai révén a sejtek tapadásában (adhézió) vesz részt, így valódi sejtadhéziós molekulaként működik (47,49-55). Az autoimmun kórképek közül néhány esetben RA-s, SSc-s és SLE-s betegekben is leírták, hogy bizonyos TAA-k szérum szintje emelkedett lehet (56-60).

Talán a legismertebb TAA család a **carcinoembrionalis antigen** (CEA; CD66) család, mely öt tagból áll (CD66a-CD66e). Ezek az antigének a SAM-k immunoglobulin-szerű szupergén családjához tartoznak (45,49,61). A CEA molekulák szénhidrát oldalláncokat tartalmaznak, így a vércsoport antigének közé tartozó Lewis-x (Le-x) és sialyl-Lewis-x (sLe-x) láncokat (45,50,62). A CEA család tagjai elsősorban a colorectalis és gyomordaganatok sejteiben jelennek meg (50,62). Munkacsoportunk elsőik között mutatta ki, hogy a CEA antigének a ráksejtek mellett a gyulladásos fehérvérsejteken, így neutrophil granulocytákon és monocyták/makrofágokon is megjelenhetnek (45). Adhéziós receptorként hatva, a CD66 molekulák a tumorsejtek és leukocyták érfalhoz való tapadásában vesznek részt, ezáltal mind a metastasisképzésben, mint a gyulladásban jelentősek (49-51,63,64). A CEA molekulák kapcsolódó ligandja az E-szelektin (49-51). A CD66 antigének ugyancsak kimutathatók a RA-s betegek synoviumában (45,65).

A CEA családon kívül más TAA-k is kapcsolatba hozhatók a gyulladással, és az autoimmun-reumatológiai betegségekkel (56-60). A **CA 15-3** elsősorban emlőrák, a **CA 19-9** hasnyálmirigyrák, a **CA 125** petefészekrák, a **CA 72-4** pedig gyomorrák és mucinosus petefészekrák sejteiben expresszálódik (1. táblázat). Ezek a TAA-k is adhezív funkciókat látnak el. A CA 19-9, CA 125 és CA 15-3 is szénhidrát oldalláncokat tartalmaz. A CA 19-9 fő

antigéndeterminánása az egyik vércsoportantigén, a sialyl-Lewis-a (sLe-a), amely szintén az E-szelektin kötőfehérjéje (52). A CA 125, más néven MUC16, egy nagy molekulásúlyú mucinszerű fehérje, mely az ovarium carcinomasejtek adhéziójában és a metastasisképzésben vesz részt (48). A CA 15-3 másik neve MUC1. A MUC1 is igen nagyméretű mucinfehérje, mely az emlőrák áttétképződésében vesz részt (48). A CA 15-3/MUC1 ligandja az intercelluláris adhézios molekula 1 (ICAM-1), mely molekulapár felelős a tumorsejteknek az érfal endothelrétegén való átvándorlásáért, áttétképzés során (53). Ami ezen TAA-k és az autoimmun kórképek lehetséges kapcsolatát illeti, fokozott mennyiségű keringő CA 19-9-t mutattak ki RA-ban (56), SSc-ben (57), primer Sjögren syndromában (46,60), kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) (46) és polymyositisben (46).

1. táblázat Tumor-asszociált antigének főbb jellemzői*

Tumorantigén	Egyéb elnevezés(ek)	Molekulaméret (kDa)	Jellemző daganatféléesség
CEA	CD66, sialil-Lewis-X	180	colon, pancreas, tüdő
CA 15-3	MUC1	300-450	emlő
CA 19-9	sialil-Lewis-a	250	colon, pancreas, epeút
CA 125	MUC16	200	ovarium
CA 72-4		400	gastrointestinalis, ovarium, tüdő

*Rövidítések magyarázata a szövegben

A CA 125 fokozott termelődését kapcsolatba hozták SSc-ben és SLE-ben a pleuralis folyadékgyülem kialakulásával (57,59). A szérum CA 15-3 koncentráció súlyos tüdőérintettséggel járó SSc-ben volt magasabb (58). Mindenesetre további vizsgálatok váltak szükségessé a TAA-k RA-ban, SSC-ben és SLE-ben betöltött lehetséges szerepének tisztázásához.

Mivel a TAA-k esetében felmerül, hogy termelődésük összefüggést mutathat az egyes kórképek szervi manifesztációival illetve aktivitásával, röviden szólunk az utóbbiakról is: RA-

ban számos laboratóriumi marker jelzi a klinikai aktivitást (4,5). Az **IgM rheumatoid faktor** (RF) szérumszintje jó prognosztikai marker, de nem követi a betegségaktivitást (67). A **CRP** viszont a gyakorlatban a gyulladásos aktivitás egyszerűen mérhető és megbízható markere. A gyulladás fellángolásával viszonylag gyorsan emelkedik a szérumban a CRP koncentráció, a hatékony immunszuppresszió hatására viszont csökken (68). Korábban már szóltunk a citrullinált antigének és az ezek ellen termelődő autoantitestek pathogenetikai szerepéről RA-ban: az **anti-ciklikus citrullinált peptid** (anti-CCP) kiváló diagnosztikai és prognosztikai indikátor, mely RA-ban igen szenzitív és specifikus is. A magas anti-CCP szint prognosztikai jelentőségű, a progresszívebb alapbetegség és az ízületi erosiók gyors kialakulásának markere (69,70). Az SSc krónikus betegség, melyben nem annyira a gyulladás, mint inkább a fibrosis és a vasculáris károsodás dominál. Bár vannak igen bonyolult, komplex rendszerek, amelyek alapján a betegség aktivitása meghatározható (71), de ez inkább a több éves, évtizedes betegségprogressziót tükrözi, mintsem az adott időpontot. Ezért magunk SSc-ben is a CRP termeléssel jellemeztük az aktuális gyulladásos állapotot. SLE-ben számos betegségaktivitást felmérő kérdőív, pontszám ismeretes. Közülük a legtöbb centrum, így magunk is az SLE betegségaktivitási indexet (SLEDAI) használjuk (72).

Ebben a munkában a keringő TAA szinteket a belszervi érintettséggel (SSc: tüdő, vese, Raynaud, ízület; SLE: vese, tüdő, szív, serositis, idegrendszer, ízület), ahol elérhető volt, aktivitási indikátorokkal (RA: CRP, anti-CCP, DAS28; SSc: CRP; SLE: SLEDAI), illetve az autoantitest-termeléssel (RA: anti-CCP, RF; SSc: ANA, anti-Scl70, anti-centromer; SLE: ANA, anti-dsDNA, anti-kardirolipin) vetettük össze.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Összesen 516 gondozott RA-s betegünk körében áttekinteni a társuló malignus tumoros esetek, ezen belül a lymphoproliferatív kórképek, illetve a szolid tumorok prevalenciáját és azt összehasonlítani az átlagpopulációra jellemző prevalencia adatokkal, valamint standard morbiditási rátával (SMR). Ugyanebben a betegcsoportban megvizsgálni, hogy az alkalmazott immunszuppresszív terápiának mennyiben lehet szerepe a szekunder tumorok kialakulásában.
2. Összesen 218 gondozott sclerodermás betegünkben megvizsgálni a társuló malignitások jellegét és gyakoriságát az előző célkitűzésben megfogalmazott szempontok szerint.
3. Összesen 860 gondozott SLE-s betegben elemezni a tumoros szubpopuláció jellegzetességeit, a daganattípusokat, a túlélést és az immunszuppresszív kezeléssel való összefüggéseket.
4. RA-s betegekben meghatározni a gyulladásban is szerepet játszó tumorantigének (TAA) szérumkoncentrációját, és ezt egészséges kontrollokkal összevetni. Emellett a szérum TAA szinteket összefüggésbe hozni az alapbetegségre jellemző gyulladásos markerekkel (CRP, CCP, DAS28).
5. SSc-s betegekben meghatározni a szolubilis TAA koncentrációkat és ezeket korreláltatni a sclerodermára jellemző szervi manifesztációkkal (tüdő, vese, ízület, Raynaud), autoantitestekkel (ANA, anti-Scl-70, anti-centromer) és a betegségaktivitást tükröző laboratóriumi markerekkel (CRP).

6. SLE-s betegek szérumában meghatározni a szolubilis TAA-k koncentrációját, ezt összefüggésbe hozni a betegségekre jellemző klinikai tünetekkel (vese, idegrendszer, szív, tüdő, serositis), autoantitestekkel (ANA, anti-dsDNS, anti-kardiolipin IgG) és a betegségaktivitást tükröző SLEDAI komplex indexszel.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Betegek

A DEOEC Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszékén gondozott 516 RA-s és 218 SSc-s, valamint a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Klinikai Immunológiai Tanszékén követett 860 SLE-s beteg adatait használtuk fel. A három betegség diagnózisát az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) megfelelő kritériumrendszere segítségével állítottuk fel (73-75). Ezen betegekben megvizsgáltuk a lymphomák és más szekunder tumorok társulását, a szekunder daganatos betegek alapvető jellegzetességeit. A keringő TAA-k szintjét 75 RA-s (62 nő és 13 férfi; átlagéletkor: $50,1 \pm 13,8$ év; átlagos betegségtartam: $10,9 \pm 8,6$ év), 92 SSc-s (78 nő és 14 férfi; átlagéletkor: $50,2 \pm 8,7$ év; átlagos betegségtartam: $7,5 \pm 6,9$ év) és 40 SLE-s beteg (34 nő és 6 férfi; átlagéletkor: $42,4 \pm 11,7$ év; átlagos betegségtartam: $9,2 \pm 5,5$ év), valamint 50 illesztett, egészséges kontroll (41 nő és 9 férfi; átlagéletkor: $54,5 \pm 9,3$ év) szérumában határoztuk meg.

Mint azt a minden betegnél és a kontrollnál felvett kórtörténet, korábbi laboratóriumi, és képalkotó vizsgálatok (mellkasröntgen, hasi UH, szükség esetén mammographia), valamint endoscopos diagnosztika alapján megállapítottuk, a TAA mérésre kiválasztott betegek egyike sem szenvedett korábban vagy a vizsgálat idején malignus daganatos betegségben.

3.2. Belső szervi manifesztációk, immunlaboratóriumi vizsgálatok és aktivitási skálák

Az egyes kórképekre jellegzetes szervi manifesztációk (vese, tüdő, szív, polyarthrit, Raynaud syndroma, központi idegrendszer, serositis) meghatározása megfelelő képalkotókkal (mellkasröntgen, kéz és lábfelvétel, mellkas CT/ HR-CT, hasi ultrahang, echocardiographia,

koponya MRI, kapillaroszkópia) és laborvizsgálatokkal (rutinlabor, vizelet, légzésfunkció), szükség esetén biopsziával (pl. vese) történt.

Az immunlaboratóriumi módszerek közül a szérum IgM RF és CRP koncentrációkat kvantitatív nefelometriával határoztuk meg Cobas Mira Plus (Roche) készülékkel, RF és CRP reagensekkel (Dialab). A RF normálértéke <50 U/ml, a CRP-é <5 mg/l volt. Az anti-CCP autoantitesteket második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszttel mértük (Eurodiagnostica, Arnhem), a gyártó utasításai szerint. Az anti-CCP2-t >25 U/ml szérumkoncentráció esetén tekintettük pozitívnak. Az ANA-t (Hep2 sejten), SSc-ben az anti-topoizomeráz I (anti-Scl70) és anti-centromer (ACA) antitestet, SLE-ben a kettősszájú DNS elleni antitestet (anti-dsDNS) és az anti-kardiolipin IgG antitestet standard, rutin módszerekkel határoztuk meg. A fenti vizsgálatok, mind a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek.

Ami a komplex aktivitási skálákat illeti, RA esetében az elfogadott DAS28 betegségaktivitási pontszámot használtuk, SLE-ben pedig a SLEDAI indexet. Mint említettük, SSc-ben az adott állapotot egyértelműen tükröző aktivitási skála nem áll rendelkezésre, ebben az esetben a CRP-t tekintettük a gyulladás markerének.

3.3. Daganat-epidemiológiai vizsgálatok

A fent említett tanszékek szakrendelésein 1994-2008 április között megjelent és gondozott 516 RA-s beteg, a 2000-2008 április közt gondozott 218 SSc-s beteg és az 1965-2004 december közt követett 860 SLE-s beteg adatait dolgoztuk fel, retrospektív módon, számítógépes adatbázis és a betegkartonok, kórrajzok segítségével. Ezen három betegpopulációban megkerestük és feldolgoztuk a malignus daganatos eseteket. A daganatok diagnosztizálása különböző képalkotó eljárások (röntgen, ultrahang, CT, MRI), endoszkópos módszerek és biopsziás szövettani mintavételek alapján történt. Elemeztük a leggyakrabban

megjelenő daganatféleséget, szövettani típusokat, az alkalmazott immunszuppresszív terápiát és annak lehetséges daganatkeltő hatását. Az RA-ban, SSc-ben és SLE-ben nyert daganatgyakorisági adatokat összevetettük az átlagpopuláció adataival, melyet a HFA (Health for All) adatbázisból nyertünk. Statisztikai feldolgozáshoz elegendő eset csak az SLE-s populációban fordult elő, itt az eredményeket 10 éves időintervallumokra felbontva is összehasonlítottuk (1970 előtti periódus, 1971-1980, 1981-1990, 1991-2000, illetve az utolsó, a 2001-2004 decembere közötti időszak). Mivel a legtöbb daganattípus betegeink között egyébként csak egy-két esetben fordult elő, ezért a RA-s és SSc-s betegcsoportokban részletes statisztikai elemzésre nem nyílt mód. Tájékoztatásul azonban mindhárom betegcsoportban meghatároztuk az egyes Standard Incidencia Ráta (SIR) értékeket, de ezekből következtetéseket csak az SLE esetében tudunk levonni.

Mindhárom betegcsoportban táblázatos formában mutatjuk be a daganattal szövődött esetek jellegzetességeit, illetve a viszonylag kis esetszám miatt RA-ban és SSc-ben az egyes eseteket egyenként is bemutatjuk.

3.4. Szolubilis tumorantigének meghatározása a betegek szérumában

A TAA-k közül a CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125 és CA 72-4 meghatározása történt meg elektrokemilumineszcencia immunoassay-el, Modular E170 laboratóriumi automatán (Roche, Basel) (1. táblázat). A protokoll a gyártó útmutatásai szerint történt. Az egyes TAA-k normálértékei a következők: CEA <3,4 µg/l, CA 19-9 <34 kU/l, CA 15-3 <25 kU/l, CA 125 <35 kU/l, CA 72-4 <6,9 kU/l. Mindegyik RA-s, SSc-s és SLE-s mintát lemértük ezen markerekre. Egyrészt meghatároztuk a kórosan magas TAA szérumszintekkel rendelkező (“pozitív”) betegek százalékos arányát, másrészt a TAA szérumszintek abszolút értékét is összevetettük, függetlenül attól, hogy ezek a koncentrációk a normál tartományba estek-e, vagy sem. Emellett a TAA szinteket összevetettük a fent leírt aktivitási markerekkel, szervi

manifesztációkkal és más immunlaboratóriumi paraméterekkel. A korrelációs vizsgálatokban a cutoff alsó határa alatti és felső határa feletti értékeket nem vettük figyelembe.

3.5. Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez az SPSS software-t használtuk. A normál eloszlású változókat átlag $\pm$ SD értékekkel ábrázoltuk. Az adatok eloszlását a Kolmogorov-Smirnov teszttel határoztuk meg. Két átlagérték közti különbség meghatározásához kétmintás t-próbát alkalmaztunk. A parametrikus korrelációkhoz a Pearson, a nem parametrikus korrelációkhoz a Spearman korrelációs koefficienszt számoltuk ki. A TAA szérumkoncentrációk és a szervi manifesztációk, aktivitási pontszámok és immunlaboratóriumi paraméterek közti összefüggéseket a Mann-Whitney teszttel értékeltük. $P < 0,05$ érték felelt meg statisztikailag szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Szekunder tumorok rheumatoid arthritisen

A tanulmányban 516, a Reumatológiai Tanszéken gondozott RA-s beteg adatait dolgoztuk fel. Azt a beteget tekintettük „gondozottnak”, aki korábban is legalább évente egyszer megjelent rendelésünkön, és 2007-2008 folyamán is, legalább egyszer járt kontrollon. A vizsgált betegek között összesen 13 betegnél fejlődött ki malignus daganat (a betegek 2,5%-a) (2. táblázat). Két betegnél (8. és 11. számú betegek) még a RA kezdete előtt jelentkezett tumor: a 8. betegnél, a RA kezdete előtt 5 évvel bronchuscarcinoma, mely meggyógyult, a 11. sz. betegnél az RA fellépte előtt egy évvel follicularis pajzsmirigycc. A két beteg túlélése 10 illetve 9 év, így gyógyultnak tekinthetők. A tumoros RA-s betegből 2 volt férfi (15%) és 11 nő (85%). Amíg tehát összes RA-s betegpopulációnkban a férfi:női arány 1:3,6, addig a daganatos betegek közt ez 1:5,5. A vizsgált betegek átlagéletkora a RA felismerésekor 51,4 év (32-67 év), a tumor megjelenésekor 61,8 év (40-76 év) volt. Az RA kezdetétől átlagosan 11,2 év (-5 év – 28 év) telt el a daganat jelentkezéséig (a két, RA-t megelőző tumor esetében ez az idő -5 illetve -1 év). A 13 beteg közül mostanáig 5 hunyt el (38%), a halál 4 esetben a daganatos progresszió következménye volt. A 12. betegben a pajzsmirigyrák gyógyultnak volt tekinthető, a cachexiához és halálhoz amyloidosis vezetett. A halál mind az 5 betegnél 2 éven belül, 4 esetben fél éven belül bekövetkezett. A meghalt betegek átlagos túlélése 0,7 év volt, a jelenleg is élő betegek átlagos túlélése most 7,3 év, az összes beteg átlagos túlélése 4,7 év (2. táblázat).

2. táblázat Malignus daganatok előfordulása 516 rheumatoid arthritises betegben *

Sorsz.		Születés	RA kezdet	Kor a kezdetkor	Tumor	Tumor kezdet	Kor a tumor dg idején	RA fennállás a tumor dg idején	Halál	Túlélés (év)	Terápia	Doh.
1.	BF (nő)	1937	1982	45	Bronchuscarcinoma	2005.02	68	23 év	2005.10	0,7	SSZ, MTX, LEF	+
2.	BJ (nő)	1946	1989	43	Cutan B sejtes NHL *	2004.04	58	15 év	-	4	-	-
3.	BI (nő)	1929	1989	60	Bronchuscarcinoma	2004.07	75	15 év	-	4	SSZ, Au, MTX	-
4.	CsJ (ffi)	1943	1982	39	Bronchuscarcinoma	1999.04	56	17 év	-	9	SSZ, MTX	+
5.	DI (nő)	1951	1983	32	Emlőcarcinoma	1991.05	40	8 év	-	17	XTX, LEF, ETA	-
6.	FM 1 (ffi)	1938	1976	38	Bronchuscarcinoma	2004.11	66	28 év	2005.01	0,2	Au, CPH, CsA, MTX	+
7.	FM 2 (nő)	1953	2002	49	Bronchuscarcinoma	2004.12	51	2 év	-	4	SSZ, LEF	+
8.	GI (nő)	1944	2003	59	Bronchuscarcinoma	1998.06	54	-5 év	-	10	SSZ, MTX, LEF, ADA, INF	+
9.	MT (nő)	1938	1994	56	Cholecysta carcinoma	2001.06	63	7 év	2001.08	0,2	-	-
10.	NS (nő)	1927	1984	67	Colon carcinoma	2001.07	74	17 év	2001.10	0,2	CHL, Au	-
11.	RGy (nő)	1936	2000	64	Pajzsmirigycarcinoma	1999.10	63	-1 év	-	9	SSZ, CsA, MTX, INF, ADA	-
12.	SzE (nő)	1925	1984	59	Pajzsmirigycarcinoma	2001.04	76	17	2003.08 (amyl.)	2	CHL, Au	-
13.	SzL (nő)	1948	2005	57	Pancreascarcinoma	2007.05	59	2 év	-	1	MTX, INF	+

*RA: rheumatoid arthritis, NHL: non-Hodgkin lymphoma, amyl: amyloidosis, Au: arany, CHL: chloroquin, SSZ: sulfasalazin, MTX: methotrexat, LEF: leflunomid, CPH: cyclophosphamid, CsA: ciklosporin A, ETA: etanercept, INF: infliximab, ADA: adalimumab.

A 13 daganat típusát tekintve, az esetek csaknem felében, 6 esetben bronchuscarcinoma igazolódott. Emellett 2 esetben pajzsmirigyrák (mindkét esetben follicularis carcinoma), egy-egy esetben non-Hodgkin lymphoma (NHL), emlőrák, epehólyagrák, vastagbélrák és hasnyálmirigyrák jelentkezett (2. táblázat).

A daganatok száma a statisztikai elemzéshez kevés volt, ennek ellenére tájékoztatásul közöljük az RA-s betegeinkben észlelt SIR értékeket azokban a tumortípusokban, amelyekben a mi betegeink is szenvedtek (3. táblázat). Ez a Health for All adatbázis alapján történt, mely a magyarországi, a lakosságra vonatkoztatott incidencia adatokat tartalmazza: az összes malignitást tekintve a SIR 1,12 (CI: 0,91-1,33) volt. RA-s betegeink és az átlagpopuláció összehasonlításakor a hörgőrák, pajzsmirigyrák, colorectalis rák, emlőrák, epehólyagrák és NHL SIR értékei sorrendben 10,9, 70,7, 2,2, 2,5, 18,5 és 6,1 voltak (3. táblázat).

Az egyéb kóroki tényezőket tekintve, 6 beteg tartósan dohányzott. A dohányzásnak mind a RA, mind a daganatkeltés szempontjából kóroki szerepe lehet. A 6 bronchusrákos beteg közül 5 volt dohányos (83%) (2. táblázat). A 13 beteg közül kettőben (5. és 11. beteg) szekunder Sjögren syndroma is társult, ami önmagában is fokozott daganatrizikót jelent. A tumoros RA-s betegek többsége súlyosabb RA altípusba tartozott: több esetben már ízületi protézis történt, néhány esetben az anti-CCP is extrém magas volt és a betegek közül 11 (85%) több, mint egy DMARD-ot kapott, sőt 4-en (31%) biologikumot is.

A daganatos RA-s betegek terápiáját vizsgálva, a betegek közül mindössze egy (6. beteg) részesült az onkogenitást egyértelműen fokozó CPH kezelésben (2. táblázat). A betegek közül 8 (61%) kapott valaha MTX-ot. Egy vagy több biológiai készítményt 4 beteg (31%) kapott (2. táblázat).

3. táblázat Az egyes daganatfélések standard incidencia ráta (SIR) értéke

Daganattípus	Populációs incidencia / 100000 lakos*	RA incidencia/516 beteg	RA incidencia/ 100000	SIR
Hörgő ca.	106,2	6	1162,8	10,9
Colorectalis ca.	86,2	1	193,8	2,2
Emlőrák	78,8	1	193,8	2,5
Cholecysta ca.	10,5	1	193,8	18,5
Pajzsmirigy ca.	5,5	2	387,6	70,7
Lymphoma	31,7	1	193,8	6,1

* A Health for All adatbázis alapján

A Függelékben feltüntettük a 13 RA-s és daganatos beteg rövid kórtörténetét.

4.2. Szekunder tumorok szisztémás sclerosisban

A tanulmányban 218, a Reumatológiai Tanszéken gondozott SSc-s beteg adatait dolgoztuk fel. A vizsgáltak között 10 betegben, összesen 11 malignus daganat (a betegek 4,6%-a) fejlődött ki (4. táblázat). Egy betegnél (TJ) még a SSc kezdete előtt 3 évvel igazolódott emlőrák, amely viszont sebészi kezelés mellett gyógyult. Ugyanezen betegben később NHL jelentkezett. Mindegyik tumoros SSc-s beteg nő volt és a betegek fele (5/10) a dcSSc klinikai altípusba tartozott. A vizsgált betegek átlagéletkora a SSc felismerésekor 54,6 év (30-69 év), a tumor megjelenésekor 61,5 év (42-71 év) volt.

3. táblázat Malignus daganatok előfordulása 218 sclerodermás betegben

Sorsz.		Születés	SSc kezdete és típus	Kor kezdete	Tumor	Tumor kezdete	Kor a tumor kezdésénél	SSc fennállása a tumor kezdésénél	CPH*	Halál	Megjegyzés
1.	BJ	1951	1981 (dcSSc)	30	Leiomyosarcoma (comb)	1993	42	12 év		-	Vegyszer- expozíció
2.	ÉZ	1939	2005 (dcSSc)	66	NHL*	2006	67	1.5 év		-	Cyclo- phosphamid
3.	DL	1934	1990 (lcSSc)	56	Nyelőcső ca.	2002	68	12 év		2003 szept.	
4.	HI	1955	2000 (lcSSc)	45	Tüdő ca.	2005	50	5 év		2008 jún.	Erős dohányos Csontmetast.
5.	KD	1927	1982 (lcSSc)	55	Emlőrák	1998	71	16 év		2007 júl.	Emlőca. gyógyult, halál oka: szívbetegség
6.	SG	1933	1992 (lcSSc)	59	Tüdő ca.	2001	68	9 év		2001 máj.	
7.	SA	1949	2000 (dcSSc)	51	Cervix ca.	2000	53	<1 év		2002 okt.	+polymyositis Paraneoplasia? Csontmetast.
8.	TJ	1936	2005 (dcSSc)	69	Emlőrák	2002	66	-3 év		-	
9.	„	„	„		NHL* (B-CLL)	2005	69	9 hónap		-	
10.	VI	1951	2002 (dcSSc)	51	NHL* (B-CLL)	2004	53	2 év		-	
11.	VL	1937	1991 (lcSSc)	54	Bőr planocellularis ca.	2007	70	16 év		-	+RA* Methotrexat

*CPH: cyclophosphamid, NHL: non-Hodgkin lymphoma, B-CLL: B sejtes krónikus lymphoid leukaemia, RA: rheumatoid arthritis

Az SSc kezdetétől átlagosan 6,6 év telt el a daganat jelentkezéséig (-3 - 16 év; TJ-né esetében -3 év szerepel). A betegek közül mostanáig 5 hunyt el, ebből 4 esetben a daganat volt a halál oka, egy esetben a korábbi tumor gyógyultnak volt tekinthető és a beteg (KD)

cardiovascularis betegségben hunyt el. A másik 3 betegnél a halál minden esetben egy éven belül következett be. A túlélő 5 beteg 6 tumora esetében jelenleg az átlagos túlélés már 4,9 év. Két elhunyt betegnél csontmetastasis is igazolódott (4. táblázat).

5. táblázat Az egyes daganatfélések standard incidenciája (SIR) értéke

Daganattípus	Populációs incidenciája / 100000 lakos*	SSc incidenciája/218 beteg	SSc incidenciája/100000	SIR
Tüdőrák	106,2	2	917,4	8,6
Bőrrák	17,2	1	458,7	26,6
Emlőrák	78,8	1	458,7	5,8
Lymphoma	31,7	3	1376,1	43,4
Cervixrák	12,4	1	458,7	37,0
Nyelőcsőrák	8,7	1	458,7	52,5

* A Health for All adatbázis alapján

A 11 daganat típusát tekintve, 3 esetben B sejtes NHL (ebből két B-CLL), két hörgőrák, két emlőrák, 1-1 végtagi leiomyosarcoma, nyelőcsőrák, cervix carcinoma és bőrrák igazolódott (4. táblázat).

Bár a daganatok száma meglehetősen alacsony a statisztikai elemzéshez, a Health for All adatbázis alapján, mely a magyarországi, a lakosságra vonatkoztatott incidenciát tartalmazza, tájékoztatásul közöljük a SSc-s betegeinkben észlelt SIR értékeket azokban a tumortípusokban, amelyek a mi betegeink körében is jelentkeztek (5. táblázat). Az összes malignitást tekintve a SIR 1,07 (CI: 0,82-1,38) volt. SSc-s betegeink és az átlagpopuláció összehasonlításakor a tüdőrák, bőrrák, emlőrák, lymphoma, cervixrák és nyelőcsőrák SIR értéke sorrendben 8,6, 26,6, 5,8, 43,4, 37,0 és 52,4 volt.

A daganatos betegek terápiáját vizsgálva, a betegek közül mindössze egy (2. beteg) részesült az onkogenitást esetleg fokozó cyclophosphamid kezelésben (4. táblázat). A 11. betegnél a bőrrák két éves, a társuló RA miatt indított MTX kezelést követően jelentkezett (4. táblázat). Más, az onkogenitást esetleg fokozó gyógyszert a SSc-s betegek nem kaptak.

A Függelékben röviden bemutatjuk a 10 daganatos, sclerodermában szenvedő beteg kórtörténetét.

4.3. Szekunder tumorok szisztémás lupus erythematosusban

A tanulmányba 860, a III. sz. Belklinika Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott SLE-s beteget vontuk be. A betegek 4,3%-nál, azaz 37-nél (36 nő és 1 férfi) fejlődött ki a vizsgált időszakban malignus betegség. A tumor megjelenésekor az SLE-sek átlagéletkora 46,7 év volt (20-73 év). Átlagosan 13,4 év telt el a daganat jelentkezéséig (1-45 év). A betegek a tumor diagnózist követően átlagosan 4,46 évig éltek még (0-17 év).

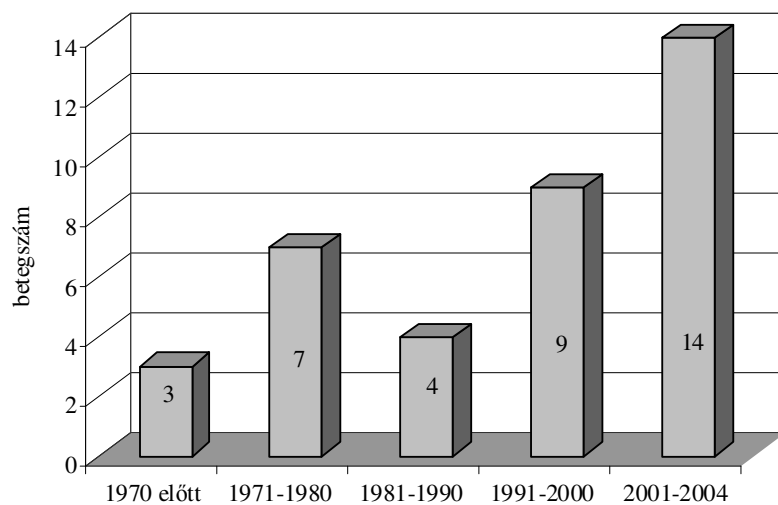
A daganatos morbiditási prevalencia 100.000 főre vonatkoztatva 430,2-nek adódott. Mivel a vizsgált betegek közel 90 %-a nő volt és az esetek 92%-ában a 65. életév előtt alakult ki daganat, az SLE-sek daganatos morbiditási mutatóit összevetettük a 0-65 év közötti női magyar lakosság daganatos morbiditási gyakoriságával, melynek értéke jóval kisebbnek (360,88) mutatkozott.

A daganatos morbiditást tovább vizsgálva, tízéves periódusokra bontottuk a közel 40 éves követési időt. 1970 előtt 3 betegnél (a tumoros esetek 8,1 %-a), 1971-1980 között 7 betegnél (18,9 %), 1981-1990 között 4 betegnél (10,8 %), 1991-2000 között 9 betegnél (24,3 %) és 2001-2004 között 14 betegnél (37,8 %) diagnosztizáltunk tumoros betegséget. Az utolsó 3 évben a tumoros morbiditás az 1970-es évekhez képest megduplázódott, az 1980-as évekhez képest pedig megháromszorozódott (1. ábra).

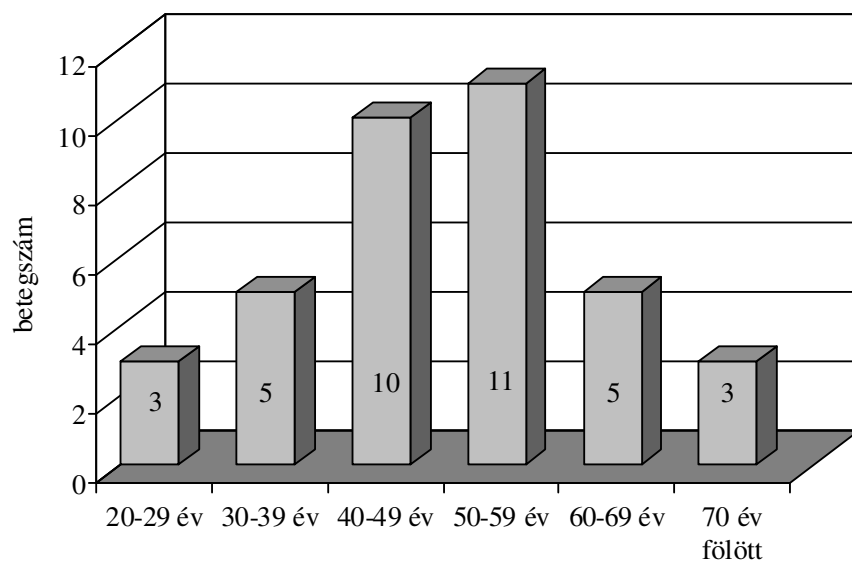
A daganatok jelentkezését az életkor függvényében is vizsgáltuk (2. ábra) és azt 10 éves periódusokra lebontva elemeztük. Az adataink szerint a 40- és 50- éves korosztály a leginkább veszélyeztetett a malignitások tekintetében. A betegek 57%-a (összesen 21 beteg) ebbe a korcsoportba tartozott. A 20-as életévekben hasonló gyakorisággal fordultak elő daganatok, mint a 70 éves korosztályban. 5-5 esetben alakult ki tumor a 30-39 és 60-69 éves korcsoportú betegeknél.

A 3. ábrán az SLE tartamának, azaz a követési időnek a függvényében elemeztük az egyes periódusokban diagnosztizált tumoros betegek számát. A várttól eltérően azt találtuk, hogy az összes daganatos beteg 56,7%-ában a követési idő első 10 évében jelentek meg a tumorok, míg a későbbi periódusokban a megoszlás egyenletes volt.

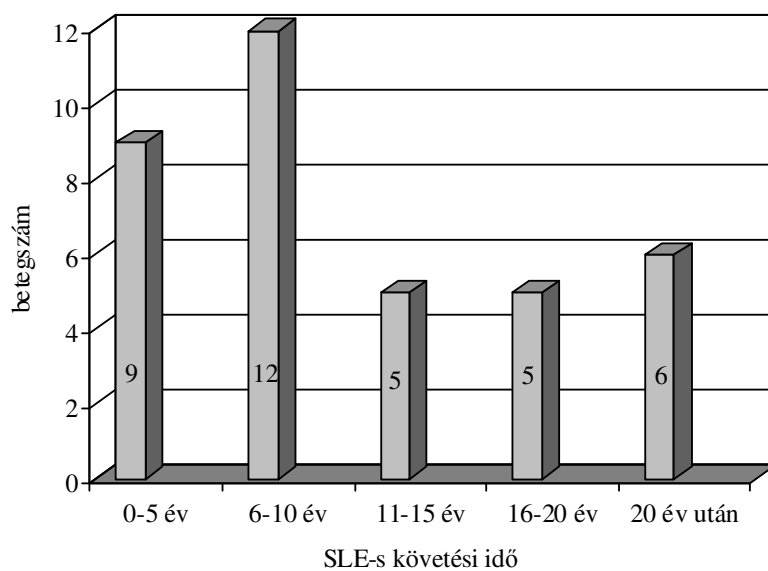
1. ábra. SLE-s betegek daganatos morbiditása 10 éves bontási periódusokban



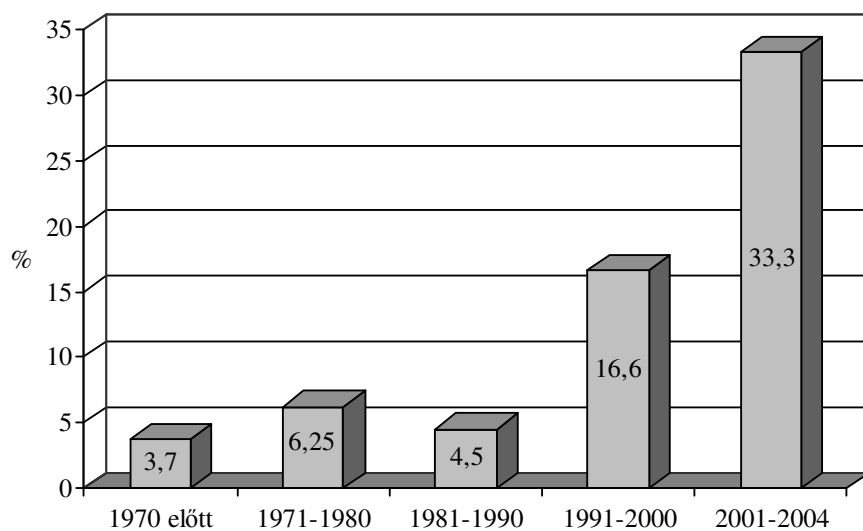
2. ábra. Daganatok jelentkezése az életkor függvényében SLE-s betegekben



3. ábra. A daganatok megjelenése az alapbetegség követési idejének függvényében



4. ábra. Daganatos mortalitás az egyes követési periódusokban, 10 éves bontásban



A különböző daganattípusok előfordulási gyakorisága a következő volt: petefészekrák 1 eset, bőrrák 1 eset, a hólyagrák 1 eset, tüdőrák 4 eset, vérképzőszervi daganatok 5 eset, cervix carcinoma 5 eset, gastrointestinális tumorok 9 eset, emlőrák 11 eset. A nőgyógyászati tumorok (ovárium, cervix, emlőrák) részvételi aránya 45,9% volt. Ugyanakkor, az egyes daganatfélésekben relatív kockázat számítását követően (6. táblázat), a vizsgált SLE-s populációban a cervix carcinomának, (RR:2,324) valamint a vérképzőszervi daganatoknak (RR:1,76), ezen belül is a NHL-nak (RR:4,6) volt nagyobb a relatív kockázata. A többi daganatfélése nem fordult elő gyakrabban az SLE-sek körében.

6. táblázat. A különböző daganat típusok előfordulása a magyar női lakosság és az SLE-s betegek körében 100.000 főre vonatkoztatva, illetve SLE-s betegcsoportban az egyes tumorok relatív kockázata 90 %-os konfidencia intervallummal (CI).

Daganattípus	Daganatok előfordulása a 0-65 éves magyar női lakosság körében/100.000 fő	Daganatok előfordulása a vizsgált SLE-s betegek körében/100.000 fő	Relatív kockázat (RR)	CI (90%-os)
Emlőrák	155	127	0,82	0,6483-1,036
Ovarium ca	25	11,6	0,464	0,2412-0,9556
Cervix ca.	25	58,1	2,324	1,451-3,707
Vérképző	33	58,1	1,76	1,146-2,694
NHL	5	23	4,6	1,748-12,10
Bőrtumor	205	11,6	0,11	0,06295-0,2079
Tüdőrák	72	47	0,652	0,4521-0,943
CRC	83	58	0,7	0,4998-0,9775
Gyomortu.	21	23	1,09	0,6061-1,979
HNC	18	12	0,66	0,3211-1,384
Húgyhólyag	16	11,6	0,725	0,3548-1,586
Epeúti tu.	13	12	0,92	0,4211-2,023

CRC: colorectalis rák, HNC: fej-, nyakrák,

A vizsgált 860 betegből összesen 164 (19%) halt meg, a halál közvetlen kiváltó oka 18 esetben (11%) volt a daganatos betegség. Ez az összes beteg vonatkozásában 2% volt. Az SLE-s betegek tumoros mortalitása ilyen módon 100.000 főre a vizsgált periódusban 209,3-nak adódott. A 0-65 éves női lakosság tumoros mortalitása 100.000 főre vonatkoztatva 94,61

volt. Az SLE-s betegek mortalitási rátája több, mint duplája volt, az átlag női lakossághoz viszonyítva.

A daganatos morbiditáshoz hasonlóan a halálozást is elemeztük vizsgált időintervallumon belül 10 éves periódusokra felosztva (4. ábra). 1970-ig 1/27 azaz 3,7 % volt a daganatos mortalitás, 1971-1980 közt 64 közül 4 halt meg tumor következtében (6,25 %), 1981-1990 közt 67 halálozásból 3 esetben (4,5 %) volt daganattal összefüggő a közvetlen halálok. 1991-2000 között a tumoros mortalitási ráta 2/12, vagyis 16,6 %-ra nőtt. A 2001-2004 közötti csonka periódusban pedig 24-ből 8 esetben volt daganat a halál oka (33,3 %). Adataink szerint, az utóbbi években a daganatos halálozás emelkedő tendenciát mutat. Az utolsó 4 évben a halálozások harmadát daganatos alapbetegség okozta.

A daganatos betegek terápiáját vizsgálva, minden beteg részesült kortikoszteroid kezelésben, 9 beteg csak kortikoszteroidot kapott, más immunszuppresszív kezelést a kórlefordulás során nem volt szükséges alkalmazni. 4 beteg részesült bevezető bólus cyclophosphamid kezelést követően azathioprin terápiában, 7 beteg kapott havi bólusokban cyclophosphamidot, 8 beteg azathioprint, tehát a betegek 51,4 %-a kapott cyclophosphamid és/vagy azathioprint a betegség lefordulása során. 6 esetben alkalmaztunk hydroxi-chloroquint, 1-1 beteg részesült methotrexat, és cyclosporin-A kezelésben. Ezen adatok alapján, az immunszuppresszív szerek szerepe csak feltételezhető, de nem bizonyítható, ez további vizsgálat tárgyát kell, hogy képezze.

4.4. Szolubilis tumorantigének rheumatoid arthritisben

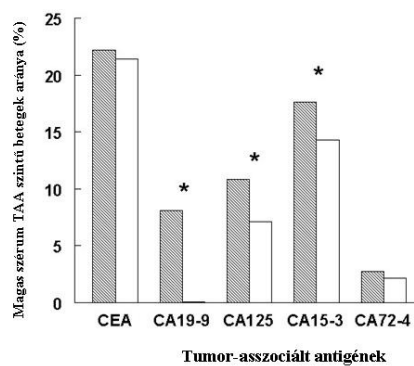
A RA-s betegek keringő TAA koncentrációjának meghatározása során azt észleltük, hogy szignifikánsan több RA-s betegben jelentkezett emelkedett (a felső határértéknél magasabb) CA 19-9 (8,1% vs 0%), CA 125 (10,8% vs 7,1%), és CA 15-3 (17,6% vs 14,3%) szint, az egészséges kontrollokhoz viszonyítva ($p < 0.05$). Nem találtunk viszont jelentős

eltérést a RA-s betegek és a kontrollok között a szérum CEA (22,2% vs 21,4%) és CA 72-4 (2,7% vs 2,1%) koncentrációk tekintetében (5. ábra).

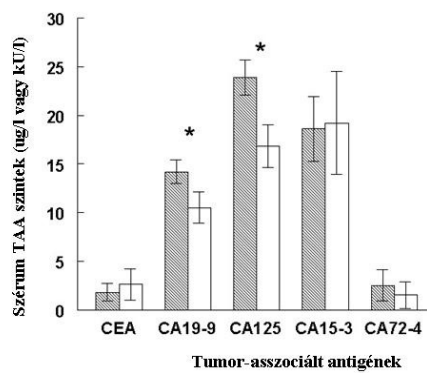
Amikor az abszolút szérumkoncentrációkat hasonlítottuk össze, függetlenül attól hogy az emelkedett-e az adott betegben vagy sem, a CA 19-9 ($14,2 \pm 1,2$ vs $10,5 \pm 1,6$ kU/l) és a CA 125 ($23,9 \pm 1,8$ vs $16,8 \pm 2,2$ kU/l) szérumszintje összességében magasabb volt RA-ban, mint a kontrollokban ($p < 0,05$). Nem találtunk szignifikáns különbséget a CEA ($1,8 \pm 0,9$ vs $2,6 \pm 1,6$ $\mu\text{g/l}$), CA 15-3 ($18,6 \pm 3,3$ vs $19,2 \pm 5,3$ kU/l) és CA 72-4 ($2,5 \pm 1,6$ vs $1,5 \pm 1,4$ kU/l) esetében (6. ábra).

Az egyes TAA-k szérumkoncentrációját páronként összevetve a RA-s betegekben, szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a CA 125 és CA 15-3 között ($R = 0,377$, $p < 0,05$) (7. ábra). Ugyancsak a RA-s betegcsoporton belül, az aktivitási és prognosztikai markereket összevetve a TAA szérumszintekkel, azt tapasztaltuk, hogy a szérum CEA szint és az IgM RF koncentráció közt is szignifikáns kapcsolat van. ($R = 0,270$; $p < 0,05$) (8. ábra). Mintegy belső kontrollként megerősítettük, hogy a szérum IgM RF korrelál az anti-CCP ($R = 0,275$, $p < 0,05$) (9. ábra) és CRP termeléssel ($R = 0,473$, $p < 0,05$) (10. ábra). Egyik keringő TAA szint sem mutatott összefüggést a szérum anti-CCP és CRP szinttel, vagy a betegségaktivitásra jellemző DAS28 értékkel (nem ábrázolt eredmények).

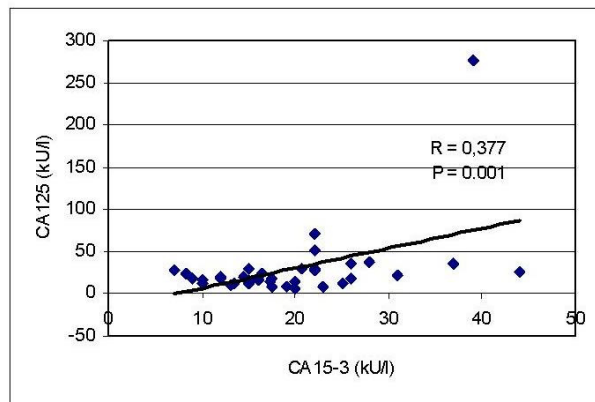
5. ábra. Emelkedett szérumban TAA szinttel rendelkező RA-s betegek és kontrollok százalékos aránya (sötét: RA, világos: kontroll; *: $p < 0,05$)



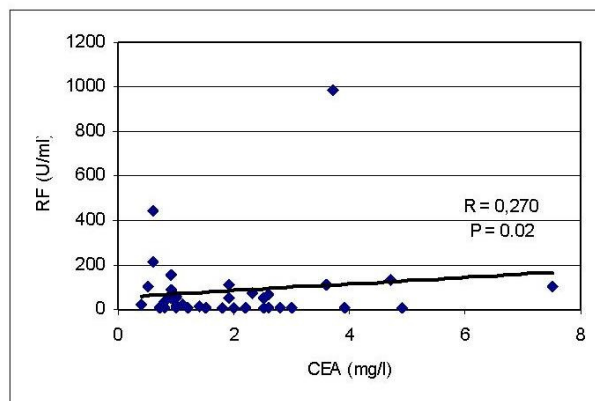
6. ábra. RA betegek és kontrollok átlagos szérumban TAA koncentrációi (sötét: RA, világos: kontroll; *: $p < 0,05$)



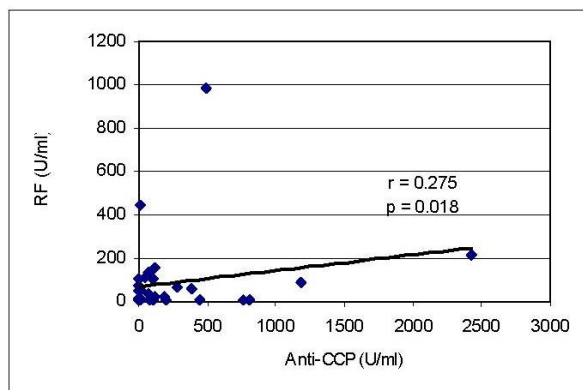
7. ábra. Szignifikáns korreláció a szérumban CA125 és CA15-3 szintek között, RA-s betegekben



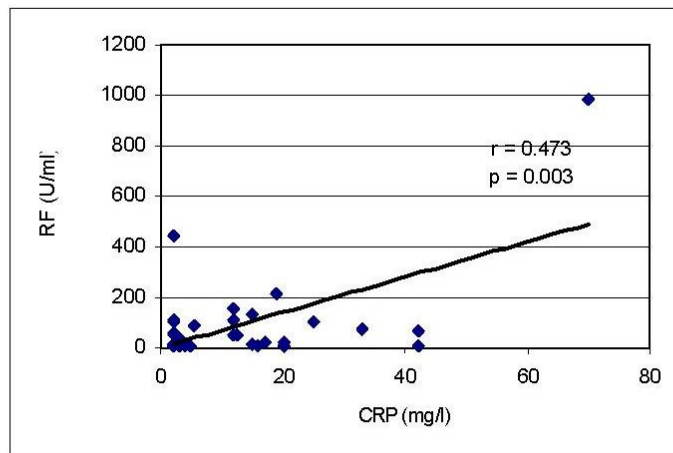
8. ábra. Szignifikáns korreláció a szérumban CEA és RF IgM szintek között RA-s betegekben



9. ábra. Szignifikáns korreláció a szérumban RF IgM és anti-CCP koncentrációk között RA-s betegekben



10. ábra. Szignifikáns korreláció a szérumban IgM RF és CRP szintek között



4.5. Szolubilis tumorantigének szisztémás sclerosisban

Az emelkedett TAA szérumkoncentrációval rendelkező egyének százalékos arányát összevetve, szignifikánsan több SSc betegben tapasztaltunk abnormisan magas CA 19-9 (8,8% vs 2%), CA 125 (11,0% vs 6%) és CA 15-3 (28,4% vs 14%) koncentrációt, az egészséges kontrollokhöz képest ($p < 0.05$). Nem volt hasonló különbség a CEA (20,9% vs 20%) és CA 72-4 (12,1% vs 8%) vonatkozásában (11. ábra).

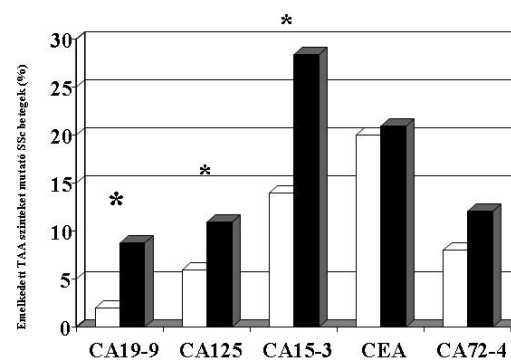
Az abszolút szérumszintek elemzése során, a CEA ($6,6 \pm 1,7$ vs $1,8 \pm 1,4$ $\mu\text{g/l}$) vagy a CA 15-3 ($22,9 \pm 1,8$ vs $18,6 \pm 2,2$ kU/l) átlagos szérumkoncentrációja szignifikánsan magasabb volt a SSc-s betegekben, mint a kontrollokból ($p < 0,05$). Nem volt szignifikáns különbség a szérum CA 125 ($21,4 \pm 2,7$ vs $23,9 \pm 3,2$ $\mu\text{g/l}$), CA 19-9 ($14,2 \pm 2,1$ vs $14 \pm 1,7$ kU/l) és CA 72-4 ($4,2 \pm 3,1$ vs $2,5 \pm 3,4$ kU/l) esetében (12. ábra).

Az SSc-s betegpopuláción belül a CEA és a CA19-9 szérumszintek szignifikáns, pozitív korrelációt mutattak egymással ($R = 0,305$, $p = 0,003$). A CEA ugyancsak korrelált a CA 15-3 szintekkel ($R = 0,259$, $p = 0,02$) (nem ábrázolt eredmények). Nem találtunk korrelációt a többi TAA szérumkoncentrációja között (nem ábrázolt eredmények).

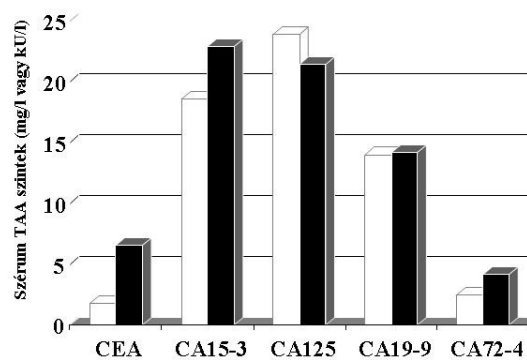
Ami pedig a TAA-k és a szervi manifesztációk, illetve a CRP szint és az autoantitest-termelés közti korrelációt illeti, a sclerodermás veseérintettség pozitív összefüggést mutatott a CEA (Spearman: $R = 0,290$, $p = 0,005$; Mann-Whitney: $p = 0,006$), CA15-3 (Spearman: $R = 0,260$, $p = 0,020$; Mann-Whitney: $p = 0,021$) és CA 19-9 termeléssel (Spearman: $R = 0,257$, $p = 0,013$; Mann-Whitney: $p = 0,014$). A szérum CA 15-3 szintek szintén korreláltak a polyarthritissel (Spearman: $R = 0,329$, $p = 0,003$; Mann-Whitney: $p = 0,003$), az ANA pozitivitással (Spearman: $R = 0,288$, $p = 0,010$; Mann-Whitney: $p = 0,011$) és a szérum CRP koncentrációval (Spearman: $R = 0,407$, $p < 0,001$; Mann-Whitney: $p < 0,001$) (7. táblázat). Nem

találtunk összefüggést a CA 125 vagy CA 72-4 marker és a többi említett manifesztáció vagy paraméter között (nem ábrázolt eredmények).

11. ábra. Emelkedett szérums TAA koncentrációkkal rendelkező sclerodermás betegek és kontrollok százalékos aránya (sötét: SSc, világos: kontroll; *: $p < 0,05$)



12. ábra. Átlagos szérums TAA szintek SSc-s betegekben és kontrollokban (sötét: SSc, világos: kontroll; *: $p < 0,05$)



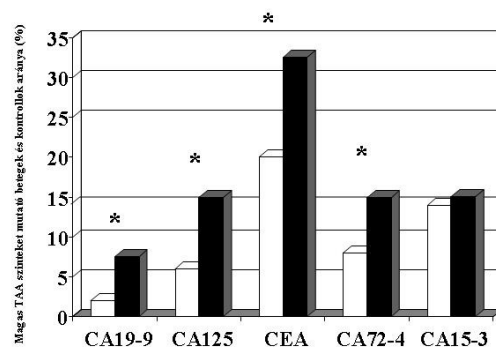
7. táblázat. Releváns korrelációk a marker szintek és más paraméterek közt sclerodermás (n=92) és SLE-s (n=40) betegekben

1. parameter	2. paraméter	Korreláció (r)	P érték
<i>Szisztémás sclerosis</i>			
CEA	CA 19-9	0.305	0.003
CEA	CA 15-3	0.259	0.020
Veseérintettség	CEA	0.290	0.005
Veseérintettség	CA 15-3	0.260	0.020
Veseérintettség	CA 19-9	0.257	0.013
Polyarthrititis	CA 15-3	0.329	0.003
ANA pozitivitás	CA 15-3	0.288	0.010
CRP	CA 15-3	0.407	<0.001
<i>SLE</i>			
CA19-9	CEA	0.580	0.009
CA19-9	CA 125	0.500	0.029
CA19-9	CA 15-3	0.589	0.008
CA125	CA 72-4	0.532	0.019
CA125	CA 15-3	0.662	0.002
Központi idegrendszeri érintettség	CA 72-4	0.624	0.004
SLEDAI pontszám	CA 125	0.666	0.002

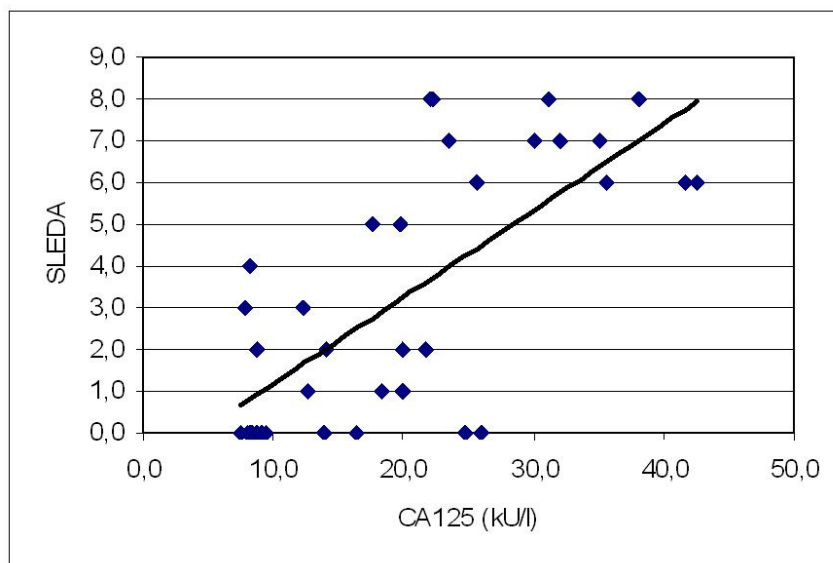
4.6. Szolubilis tumorantigének szisztémás lupus erythematosusban

A normál tartományhoz képest emelkedett szérum TAA koncentrációjú („TAA pozitív”) SLE-s betegeket vizsgálva, szignifikánsan több SLE-s betegnél találtunk emelkedett szérum CEA (32,5% vs 20,0%), CA 19-9 (7,5% vs 2,0%), CA 125 (15,0% vs 6,0%) és CA 72-4 (15,0% vs 8,0%) értékeket a kontrollokhöz képest ($p < 0.05$) (13. ábra). Az abszolút szérum TAA koncentrációk tekintetében, egyetlen TAA esetében sem észleltünk különbséget az SLE-s betegek és kontrollok között (CEA: $3,5 \pm 2,8$ vs $1,8 \pm 1,4$ $\mu\text{g/l}$; CA125: $19,7 \pm 10,9$ vs $23,9 \pm 3,2$ kU/l; CA19-9: $14,5 \pm 3,1$ vs $14,0 \pm 1,7$ kU/l; CA72-4: $3,0 \pm 2,1$ vs $2,5 \pm 3,4$ kU/l; CA15-3: $17,8 \pm 3,8$ vs $18,6 \pm 2,2$ kU/l) (nem ábrázolt eredmények).

13. ábra. A normál tartomány felső határát meghaladó szérumban TAA szinteket mutató SLE-s betegek és kontrollok százalékos aránya (sötét: SLE, világos: kontroll; *: $p < 0,05$)



14. ábra. Szignifikáns korreláció a szérumban CA125 és a SLEDAI index között SLE-ben



Amikor a különböző szérumszintek között kerestünk korrelációt SLE-ben, a szérumszintű CA 19-9 szint szignifikáns összefüggést mutatott a szérumszintű (R=0.580, p=0.009), CA 125 (R=0.500; p=0.029) és CA 15-3 (R=0.589, p=0.008) koncentrációkkal. A szolubilis CA 125 ugyancsak korrelált a szérumszintű CA 72-4 (R=0.532; p=0.019) és CA 15-3 (R=0.662; p=0.002) szintekkel (7. táblázat).

Az SLE-s szervi tünetek és a szolubilis TAA-k közötti összefüggéseket elemezve, 4 betegnek volt központi idegrendszeri érintettsége. Az idegrendszeri lupus jelenléte korrelációt mutatott a CA 72-4 vérszintekkel (Spearman: R=0.624, p=0.004) (7. táblázat). A szérumszintű CA 125 szignifikáns összefüggést mutatott a SLEDAI komplex betegségaktivitási indexszel (R=0.666; p=0.002) (7. táblázat; 14. ábra). A különböző TAA-k szérumszintjei nem mutattak összefüggést a lupusos bőr, szív, tüdő manifestációval, a serositis meglétével illetve az anti-dsDNA vagy anti-kardiolipin IgG antitestekkel (nem ábrázolt eredmények).

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Reumatológiai kórképekkel társuló tumorok

5.1.1. Rheumatoid arthritis

Az RA-s betegek túlélési adatai a diagnosztikai és terápiás lehetőségek bővülésével, különösen az anti-CCP antitest meghatározásával, az ultrahang és MRI elterjedésével, valamint a biológiai terápia bevonulásával az utóbbi évtizedekben javultak. Ennek megfelelően, mostanában az érdeklődés előterébe kerültek a hosszabb túlélés következtében lényegessé váló krónikus komorbiditások és az ezekkel kapcsolatos túlélési adatok (4,5,16,17,19). Elsősorban az akcelerált atherosclerosis és az ezzel kapcsolatos megnövekedett vascularis halálozás, valamint a szekunder tumorok kérdése áll a vizsgálatok középpontjában. Ezzel párhuzamosan, ugyancsak fókuszba kerültek az antireumatikus gyógyszerek, DMARD-ok és a biologikumok vasculaturára és a daganatkeltésre gyakorolt (mellék)hatásai is (4,5,16-19,36-40).

A tanszékünkön gondozott 516 RA-s betegből 13 betegnél találtunk malignitást (a betegek 2,5%-a), a daganat 11 esetben követte az RA felléptét, 2 esetben megelőzte azt. Az egyes daganattípusokat tekintve, bár a szakirodalom elsősorban az NHL gyakoribbá válását említi (16,17), a mi esetünkben a hörgőrák volt a leggyakoribb (6 eset, 46%), ezt a pajzsmirigy follicularis rákja követte (2 eset), de betegeink között cutan NHL, emlőrák, epehólyagrák, vastagbélrák és hasnyálmirigyrák is előfordult. Az átlagos túlélés 4,7 év volt. Bár a daganatos betegek alacsony száma a kohorszt nem teszi alkalmassá részletes statisztikai elemzésre, a malignitások összességét tekintve az RA-s betegek valamivel veszélyeztetettebbek (SIR: 1,12) a Health for All adatbázis átlagpopulációs adataihoz képest. A különböző daganattípusokat tekintve az RA-s betegeink paraméterei alapján számolt SIR

értékek 2-70 között változnak. Legmagasabb a hörgőrák (10,9, 6 eset) és a pajzsmirigyrák (70,7; 2 eset) SIR-je. Bár az epehólyagráké is 18,5, itt csak egyetlen eset szerepelt. Smitten és mtsai (16) összesen 21, a témához tartozó közlemény metaanalízisét végezték el. Az összes malignitás SIR értéke a mi adatainkhoz hasonló, 1,05 volt. Ezen metaanalízisben a lymphoma bizonyult leggyakoribbnak (SIR: 2,08), míg a második a bronchuscarcinoma volt (SIR: 1,63). A colorectalis- (SIR: 0,77) és emlőrák (SIR: 0,84) incidenciáját alacsonyabbnak találták az átlagpopulációhoz képest. Bernatsky és mtsai (18) összefoglalójában, több nagy kohorsz adatait összevetve, az össz-SIR 0,95 és 1,07 közt változott. A hörgőrák incidenciája itt is magasabb (SIR: 1,48), míg az emlőráké kisebb (SIR: 0,83). Wolfe és mtsai (39) 18 ezer RA-s beteget magában foglaló metaanalízisében a lymphoma SIR 1,9-nek bizonyult.

Ami a daganat pathogenezisét illeti, míg a B sejtek szerepe, a Sjögren syndromával és SLE-vel ellentétben, sokáig nem volt egyértelmű, mára világossá vált, hogy a krónikus B sejt stimuláció és a megnövekedett autoantitestképződés az RA pathogenezisének egyik sarokköve. Nem véletlen tehát, hogy a tartósan aktív, alulkezelt RA-s betegekben megnő a döntően B sejt lymphoproliferatív kórképek incidenciája, miközben a B sejt gátló rituximab csökkentheti a lymphoma előfordulását (19,41,42). A szolid tumorok közül elsősorban azok válnak gyakoribbá RA-ban, amelyek a gyulladás által is érintett szervekben (pl. tüdő) jelentkeznek (16,19). A kockázati tényezők közül, egyértelműen a tartósan aktív alapbetegség az elsődleges (19,20). A remisszióban levő betegekhez képest, az igen aktív arthritisek daganatrizikója 26-70-szeres is lehet (19,20). E tekintetben, a terápiával kapcsolatos aggályok ellenére, nem lehet kérdéses, hogy az ízületi gyulladást agresszíven csökkenteni kell!

Saját daganatos betegeink is döntően a súlyosabb RA kórformához tartoztak: többségüknél számos DMARD-ra, sőt biológiai terápiára volt szükség. Jelentős részüknél magas rheumatoid faktor illetve anti-CCP szérumkoncentrációt mértünk és sok beteg már egy vagy több ízület protézisét is átesett. Az egyéb faktorok közül a dohányzás mind a RA kialakulásában, mind a daganatkeltésben szerepet játszik (4,5). Vizsgált betegeink csaknem

fele, a bronchusrákosok 83%-a dohányzott. A betegségfennállás, különösen, ha az eltelt évek alatt az arthritis többnyire aktív volt, szintén pathogenetikai jelentőségű lehet (19,20). Tumoros betegeink között az RA átlagos fennállása a tumor kezdetén 11 év volt, de voltak 20 évnél hosszabb ideje RA-s betegeink is. A nemi arány kérdése vitatott, mindenesetre figyelemreméltó, hogy amíg az összes RA-s betegünk között a nők háromszoros számban szerepeltek, addig a daganatos RA-sok között több mint ötször több volt a nőbeteg. Tankönyvi adat, hogy az RA lefolyása és prognózisa a nők között rosszabb (4,5), ez közvetve magyarázhatja, hogy a daganatos betegek között még nagyobb a női túlsúly. Két beteg szekunder Sjögren syndromában is szenvedett, ami önmagában is fokozza a daganatrizikót.

Külön kiemelve a bronchusrákot, amiből 6 esetünk is volt, a rizikófaktorok közül egyértelműen a legfontosabb a dohányzás (6-ból 5-en dohányoztak) és esetleg a MTX tüdőfibrosist okozó mellékhatása (6-ból 5-en tartósan szedtek MTX-t). Manifeszt tüdőfibrosis, és ennek talaján a hörgőrák kifejlődése, folyamatában csak a 6. betegnél volt követhető.

Külön vita övezi az immunszuppresszív kezelés kérdését. A valószínűleg carcinogén CPH-t és AZA-t ma már alig használjuk a napi gyakorlatban, betegeink között is mindössze egy beteg kapott CPH-t. A MTX elvileg fokozhatja a lymphoma kialakulásának rizikóját, de hosszabb távon inkább csökkenti az RA-hoz társuló daganatképződést (19,28,29). Az elmúlt évek nagy metaanalízisei azonban valóban felvetik, hogy az anti-TNF biológikumok megnövelhetik a lymphoma kialakulásának kockázatát (36-40). Mindenesetre, az általunk kezelt betegek között csak négyen kaptak biológiai terápiát, és az ok-okozati összefüggést nem lehetett igazolni. Tanszékünkön jelenleg 200-nál több RA-s beteg kapott anti-TNF kezelést, és lymphoma eddig egyetlen esetben sem fordult elő. A legújabb, 2008 májusában megjelent összefoglaló azt szögezi le, hogy az anti-TNF szerek direkt carcinogenitása nem valószínű, és a hatás-kockázat viszonyát mérlegelni kell (38). A gyógyszeres kezelés és a daganatkeltés összefüggéseinek vizsgálatokor mindenképpen figyelembe kell venni, hogy az

egyes szerek esetében legalább 15-20 éves tapasztalat szükséges, hogy egyértelmű következtetést lehessen levonni a hosszú távú mellékhatások vonatkozásában (19,38).

5.1.2. Szisztémás sclerosis

A túlélési adatok javulása miatt sclerodermában is egyre inkább előtérbe kerülnek a krónikus szövődmények, így a szekunder tumorok is (6,7,14,19,27). SSc-ben a renalis crisis incidenciája egyértelműen csökkent, az alveolitis, pulmonalis fibrosis és pulmonalis hypertensio korai felismerése is legtöbbször megtörténik, és számos gyógyszeres kezelés elérhető e tekintetben. Ezzel szemben a vascularis manifestációk és a szekunder tumorok kérdése került inkább előtérbe (6,7,18,19,24).

Ebben a kórképben is a krónikus gyulladásos-autoimmun betegséghez vezető pathogenetikai faktorok, így a krónikus B sejt stimuláció (lymphoma), valamint a károsodott szervekben (sclerodermában a bőr, nyelőcső, tüdő) fennálló, atípiává, majd malignitássá fajuló gyulladás vezethet szekunder tumorok kialakulásához. Emellett néhány, az SSc kezelésében is használatos gyógyszer (leginkább a cyclophosphamid) onkogenitást fokozó hatása is valószínűsíthető (18,19,15,26). Ami a nagy epidemiológiai vizsgálatokat illeti, Derk és mtsai (24) összesen 769 SSc-s beteget követtek 1987 és 2002 között, és a tumorincidenciát egy nagy amerikai regiszterrel vetették össze. Ebben a SSc-s betegkohorszban 90 malignitás (11,7%) jelentkezett. Az összes malignitás tekintetében a SIR 1,55 (1,16-1,93) volt: a nyelőcsőrák és oropharyngealis rák volt a leggyakoribb (SIR 15,9 illetve 9,6). Roumm és Medsger (76) 262 amerikai SSc-s beteg között 14 malignitást talált (5%). Hill és mtsai (77) Ausztráliában 441 SSc beteg közül, 90 malignus esetet találtak (20,4%!). Az összes daganatféleség esetében a SIR 1,99 volt, ezen belül a tüdőráké volt a legmagasabb (5,9). A SIR magasabb volt dcSSc (2,73) mint lcSSc esetén (1,85). Chatterjee és

mtsai (78) 538 SSc beteg elemzése során 45 malignitást találtak (8,4%) és a tüdőrák (10 eset) volt a leggyakoribb: a daganat SIR 1,23 volt. A közelmúltban publikáltuk 366 Pécsen és Debrecenben gondozott SSc-s beteg túlélési adatait: összesen 16 korai (= a scleroderma kezdete utáni 4 éven belüli) malignitást regisztráltunk (4,4%) (27).

A tanszékünkön gondozott 218 sclerodermás betegből 10 betegnél, összesen 11 malignus tumort (a betegek 4,6%-a) találtunk. Ez megegyezik a 366 hazai beteg túlélés-elemzése kapcsán észleltekkkel (4,4%) (27), valamint a Roumm és Medsger (76) által közölttel (5%), de az általunk tapasztalt prevalencia alacsonyabb, mint amit pl. Chatterjee és mtsai (78) (8,4%), Derk és mtsai (24) (12%) vagy Hill és mtsai (77) (20,4%) találtak. Egy közelmúltbeli metaanalízis alapján a malignitások incidenciája SSc-ben 3,6 és 10,7% közé tehető (23). A földrajzi különbségek –valószínűleg– a gondozási szisztémák eltéréseivel magyarázhatók. Az egyes daganattípusokat tekintve, irodalmi adatokkal egyetértésben, a NHL volt a leggyakoribb (3 esetben), ezt az emlő- és tüdőrák követte (2-2 eset), de betegeink között nyelöcsőrák, cervixrák, bőrrák és sarcoma is előfordult. Míg SSc-ben a betegek többsége általában a limitált formához (lcSSc) tartozik, addig a daganatos sclerodermás betegek közül 5 (50%) a diffúz (dcSSc) alcsoportba tartozott. Hill és mtsai (77) szintén magasabb SIR-t találtak dcSSc esetében (lásd előbb). A daganat átlagosan 61 éves korban, 6,6 évvel a SSc fellépte után jelentkezett. Lu és mtsai (79) kohorszában az emlőrák szintén kb. 61 éves korban lépett fel, de átlagosan 22 évvel a SSc kezdete után. (A mi két emlőrákos betegünk közül az egyikben 16 évvel a SSc fellépte után, a másikban viszont évekkel a scleroderma kezdete előtt igazolódott emlőtumor.) Az átlagos túlélés betegeinkben 4,9 év. Bár a daganatos betegek alacsony száma a kohorszt nem teszi alkalmassá részletes statisztikai elemzésre, a malignitások összességét tekintve az SSc-s betegek valamivel veszélyeztetettebbek (SIR: 1,07) a Health for All adatbázis átlagpopulációs adataihoz képest. Hasonlóképpen, Chatterjee és mtsai (78) 1,2, míg Derk és mtsai (24) 1,5 körüli SIR-t észleltek. Ezen belül mindegyik daganatfélésegy gyakoribb a sclerodermás betegekben, a számolt SIR értékek 5-52 között

változnak. Legmagasabb a nyelőcsőrák és lymphoma SIR-je volt, ami, a gyakorisági sorrend tekintetében, megfelel az irodalmi adatoknak (24). A rizikófaktorok közül a tartós vegyszerexpozíció szerepe felvethető az 1. beteg, a CPH illetve MTX szerepe a 2. illetve 11. beteg és a dohányzás tüdőrákot okozó szerepe a 4. beteg esetében (19) (4. táblázat).

Ha csak az emlőrákot tekintjük, Lu és mtsai (79) 389 követett sclerodermás nőbeteg közül 21 esetben (5,4%) találta ezt.

A tüdőrákkal kapcsolatban Pontifex és mtsai (80) azt találták, hogy a dohányzás függ össze leginkább a rák incidenciájával, míg a pulmonalis fibrosis, az anti-Scl-70 pozitivitás nem mutatott összefüggést ezzel. Saját eseteink közül egy betegben valószínűsíthető a dohányzás és a tüdőrák összefüggése (4. táblázat).

5.1.3. Szisztémás lupus erythematosus

SLE-ben a korai halálozásért elsősorban a veseelégtelenség illetve különböző infekciók tehetők felelőssé, míg a késői halálokok között különböző cardio- és cerebrovascularis betegségek, thromboemboliás szövődmények, illetve a daganatok szerepelnek (8,9,19). Az általunk vizsgált betegek között a daganatos morbiditás 4,3%-os, a mortalitás 2%-os volt. A nemzetközi irodalomban számos munkacsoport figyelte meg az SLE és tumorok kapcsolatát: az adatok nem egységesek, több tekintetben ellentmondóak. A daganatos morbiditási rátát 3,2 és 13,8% közöttinek tartják. Az észak-európai országokban svédek és dánok is vizsgálták a kapcsolatot az SLE és malignómák között: hasonló eredményekhez jutottak a daganatok gyakoriságának az elemzésével. Mellemkjaer és munkatársai nagy esetszámú tanulmányt végeztek: 1585 betegből 102-nél (6,4%) alakult ki daganat. A non-Hodgkin lymphoma (NHL) nagyobb gyakoriságát észlelték, ezen kívül a tüdőrák és a májrák gyakoribb előfordulását is leírták SLE-s betegekben (81). Hasonló

eredményekkel zárult az a nagy, multicentrikus vizsgálat, melyben 23 centrum vett részt: 9547 SLE-s beteget követtek átlagosan 8 évig, ez idő alatt 431 esetben fejlődött ki tumor, leggyakrabban a NHL, tüdőrák, illetve a hepatocelluláris carcinoma (18,30). Björndahl és mtsai (82) 5715 SLE-s beteg adatait tekintették át: 443 (7,75%) esetben alakult ki malignus betegség a vizsgált betegek között. A NHL gyakoriságát háromszorosnak találták az átlagpopulációhoz képest, emellett a tüdőrák és a laphámrák nagyobb gyakoriságát írták le. Neived és mtsai (83) ugyancsak a NHL és a tüdőrák gyakoribb előfordulásáról számolnak be, de emellett még hólyag és prosztatarák fokozott kockázatát is megemlítik. Sultan és mtsai (84) a malignus hematológiai kórképeket találták gyakoribbnak. Amerikai és kanadai vizsgálatokban is beszámolnak a nőgyógyászati tumorok gyakoribb előfordulásáról. Ramsey-Goldman és mtsai (85) az emlőrák és tüdőrák nagyobb kockázatát írták le az SLE-s betegek körében. Cibere és mtsai (86) munkájában a cervixrák és a NHL fordult elő nagyobb gyakorisággal, hasonlóan saját adatainkhoz.

A daganatos morbiditás tízéves periódusonkénti elemzése azt igazolta, hogy a tumoros betegek száma növekedett. Valószínű, hogy az 1970 előtti időkről nem megbízhatóak az adataink. Az utóbbi 15 évben azonban pontos, computerben rögzített adatok állnak rendelkezésünkre. Ebben a periódusban a daganat gyakoriság részben a megbízhatóbb adatszolgáltatásnak, a jelentési kötelezettségnek is tulajdonítható. Másrésről, a betegek rendszeres gondozása, a szakmai felügyelet alól kieső betegek arányának csökkenése is összefüggésbe hozható a daganatos morbiditás növekedésével. Emellett, az 1990-es években került bevezetésre a lupus nephritis kezelésében használt nagy dózisu CPH (87), mely agresszívebb immunszuppresszív kezelést jelent a betegek számára, de szintén jelentősen fokozhatja a daganatok kialakulását. Ugyanakkor, az utóbbi 15 évben javultak a tumor diagnosztikai módszerek is. Ezért feltehetőleg, egyre több esetben kerülnek felismerésre a betegek daganatai.

Adataink szerint, a tumoros betegség leggyakrabban a 40-60 éves korosztályt érinti, az ennél fiatalabb és idősebb betegek között ritkábban fordul elő. A 60 év feletti SLE-s korcsoportban a tumorok jelentkezésének csökkenése összefügg a betegek számának csökkenésével és az időskori SLE-s betegek kisebb számával. Meglepőnek tűnik és nagyon fontos adat, hogy daganatok 37 beteg közül 21-ben (57%) az SLE diagnózisát követő első 10 éven belül alakultak ki, holott a tumorok jelentkezését, mint késői szövődményt vártuk. A betegek kórtörténetének részletes elemzése arra utal, hogy az SLE első 10 évében azoknál fejlődik ki daganat, akiknél az SLE súlyosabb volt, ezért agresszívebb immunszuppresszív kezelést alkalmaztunk. Azoknál a betegeknél, akiknél 15-20 évvel az SLE diagnózisát követően alakult ki daganat, az SLE lefolyása enyhe volt és kevesebb volt az aktív periódusok száma is.

A vizsgált 860 betegből összesen 164 halt meg, 18 közülük (11%) daganatos szövődmény következtében. Az SLE-s betegekben a daganatok nagy mortalitásának okát részletesen nem elemeztük, de felvethető, hogy a betegekben a tumort később, illetve előrehaladottabb stádiumban ismerik fel, vagy később kezdik el kezelni. Nem zárható ki az alkalmazott daganat elleni terápiára adott rosszabb válaszkészség lehetősége sem.

Az általunk vizsgált populációban minden beteg részesült kortikoszteroid kezelésben, emellett a betegek jelentős hányada kapott egyéb immunszuppresszív szert is. A külföldi tanulmányok közül többen vizsgálták a kapcsolatot az SLE kezelésében alkalmazott immunszuppresszív kezelés és a daganatok kialakulása között, de egyikben sem bizonyítottak egyértelmű és szignifikáns összefüggést. Az adataink alapján ilyen összefüggést mi sem állíthatunk fel, de feltételezzük szerepét. Ennek igazolása további vizsgálatokat igényel.

5.2. Szolubilis tumorantigének reumatológiai kórképekben

5.2.1. Rheumatoid arthritis

A daganatsejtek mellett a gyulladásos fehérvérsejtek felszínén is expresszáldhatnak tumorantigének szolubilis formában, de ezen kívül a rákbetegek és különböző autoimmun gyulladásos betegségekben szenvedők szérumban is kimutathatók (14,46,56-60,64). Ebben a munkában 75 RA-s beteg szérumból határoztuk meg a CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 és CA 72-4 szinteket, ezeket pedig összevetettük 50 kontroll szérummal. Minden TAA kimutatható volt mindkét csoport szérumban. Az emelkedett (a normál tartomány felső határát meghaladó) szérum koncentrációt mutató RA-s csoport adatait elemezve és százalékosan kiértékelve azt találtuk, hogy szignifikánsan több RA-s beteg volt „TAA pozitív” CA 19-9, CA 125 és CA 15-3 tekintetében, mint az egészséges egyének. Ezen túl, az átlag szérumszintek értékelésekor azt tapasztaltuk, hogy a CA 19-9 és CA 125 szérumkoncentrációk minden RA-s beteg esetében magasabbak voltak a kontrollcsoport CEA és CA 72-4 értékeit illetően nem volt ilyen különbség a betegek és a kontrollcsoport „TAA pozitivitása” közt.

Korábban viszonylag kevés információ látott napvilágot a keringő TAA-k lehetséges pathogenetikai, diagnosztikai, esetleg prognosztikai jelentőségét illetően RA-ban. A CA 19-9 antigént más autoimmun betegségek mellett RA-ban is sikerült kimutatni (46,56,60). Más szerzők mellett korábban mi is észleltük a CEA fokozott expresszióját RA-s betegek synoviális leukocytáin (45,65,66). Ebben a munkában azonban nem sikerült igazolni a szolubilis CEA nagyobb mennyiségét RA-ban. A CA 125, CA 15-3 és CA 72-4 kapcsán RA-ban korábban nem jelentek meg hasonló közlések. Eredményeink tehát azt mutatják, hogy a CA 19-9, CA 125 és valószínűleg a CA 15-3 termelés is nő RA-ban, az egészségesekhez viszonyítva.

Bármely két TAA korrelációját elemezve, csak a CA 125 és CA 15-3 szintek közt lehetett szignifikáns kapcsolatot találni. Nem találtunk további közleményeket, melyekben a különböző szolubilis TAA-k szérumszintjei korreláltak volna egymással RA-ben.

A keringő TAA-k közt prognosztikai és az aktivitást jelző markert keresve, korrelációt kerestünk a különböző szolubilis TAA-k, illetve az IgM RF, anti-CCP, CRP és a DAS28 között. Csupán a CEA mutatott szignifikáns összefüggést a RF termelődéssel. Noha nem sikerült a kontrollcsoporthoz képest emelkedett szolubilis CEA értéket találnunk az RA-s betegek szérumában, mégis a legtöbb RA-s betegben kimutatható szolubilis CEA, és korábbi tanulmányok is leírják a celluláris CEA synoviális expresszióját (45,65,66). Unger és mtsai (66) beszámoltak szeropozitív RA-s betegek emelkedett plazma CEA eredményeiről, mely nem volt kimutatható szeronegatív betegeken. Ez is alátámasztja a RF és a CEA termelés lehetséges kapcsolatát RA-ben.

A TAA-k esetleges patogén szerepe RA-ban és más reumatológiai kórképekben nem egészen tisztázott. A jelen vizsgálatunkban elemzett TAA-k mindegyike olyan szénhidrát oldalláncokat tartalmaz, melyek áttétképzés során részt vesznek a daganatsejtek adhéziójában. A CEA család öt tagja (CD66a-CD66e antigének) a sejtadhéziós molekulák immunglobulin szupercsaládjába tartoznak (45,61). A CEA molekulák a vércsoportantigének közé tartozó LeX és sLeX oligoszacharidokat tartalmazzák (45,62) (1. táblázat). A neutrophilek valószínűleg a CEA segítségével kötődnek az E-szelektinhez, melyet az aktivált synovialis endothelsejtek expresszálnak (45,50,65). Bár jelen anyagunkban nem tudtunk RA-ban emelkedett szolubilis CEA szinteket találni, a korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy RA-s synoviumban fokozott CD66 és E-szelektin expresszió van (45,88). Emellett, jelen munkánkban szignifikáns pozitív összefüggést mutattunk ki az IgM RF és a CEA termelés közt. Ezek alapján, a CEA a synovium gyulladását kísérő adhéziós folyamatok résztvevője lehet.

A RA-es beteganyagban fokozott CA 19-9, CA 125 és CA 15-3 termelést találtunk, de a CA 72-4 szérumkoncentrációk nem voltak magasak. Mindegyik említett TAA adhéziós feladatokat lát el a tumorprogresszió és a gyulladás során. A CEA mellett a fenti 3 tumorantigén tartalmazza azt a szénhidrát komponenst, mely a daganatos áttétképzés adhéziós folyamataiban is szerepel. A CA19-9 immundeterminánsa is egy Lewis antigén, az sLe-a. Ez is ligandja az E-szelektin adhéziós molekulának. A májgyulladásokban leírt összefüggés a CA 19-9 és az ICAM-1 termelése közt azt sugallja, hogy ez a két adhéziós molekula együttesen működhet a gyulladásos folyamatokban. A CA 125 nevű óriás mucinszerű glikoprotein (másnéven: MUC16) a mesothelinhez történő sejtadhéziót közvetíti. A mesothelin pedig egy glikozilfoszfatidilinozitol- kötő sejtfelszíni molekula, mely igen sokféle tumorsejten expresszálódik. A CA 125/MUC16 és a mesothelin interakció petefészekrák áttételezésekor játszódik le, a daganatsejtek sejtadhéziója részeként. A CA 125 a galektin-1-hez is kötődik, amely egy, a sejtadhézióban, proliferációban és apoptózisban résztvevő sejtfelszíni lektin. Végül, a CA 15-3 (másnéven: MUC1) a leggyakrabban használt emlőrák marker. Ez egy nagy transzmembrán glikoprotein, mely a tumorsejtek adhéziójában vesz részt, áttétképzéskor. Nemrég közölt tény, hogy a CA 15-3/MUC1 az endotheliális ICAM-1-et köti, így a daganatsejtek transzendotheliális migrációját mediálja. Ez a tumorantigén a T sejtek migrációjában és a gyulladásos lymphocytá-endothel adhézióban is fontos. A Lewis antigének (pl. Le-y) szerepét is bizonyították már RA-ben (14,55) (1. táblázat).

Összefoglalva, néhány tumorantigén, mint pl. a CA 19-9, CA 125, CA 15-3 szénhidrát antigének szerepet játszhatnak a sejtadhézióban, így RA-ben fokozott termelődésük igazolható. Ezáltal az említett TAA-k a synoviális gyulladást kísérő adhezív folyamatokban is részt vehetnek, sőt néhány tumorantigén, pl. a CEA termelődése a szérum RF koncentrációjával is összefügghet, ami azt jelzi, hogy a szolubilis tumorantigének mérésének prognosztikai értéke lehet RA-ben.

SSc-ben és SLE-ben a TAA-k valószínűleg hasonló funkciót láthatnak el, mint RA-ban, így az RA kapcsán részletesen közölt adatokat a másik két kórkép tárgyalásakor már nem ismételjük.

5.2.2. Szisztémás sclerosis

Az RA-hoz képest jóval kevesebb adat áll(t) rendelkezésre a TAA-k szerepét illetően sclerodermában. Mások emelkedett szérum CA19-9, CA125 és CA15-3 koncentrációkat mértek SSc-ben (57-59). Ami a szervi manifesztációkkal való összefüggéseket illeti, egyetlen közlemény tárgyalja, hogy a szérum CA15-3 érték összefüggésben állhat a sclerodermás tüdőérintettséggel (58). Sclerodermában a TAA-k lehetséges pathogenetikai vagy diagnosztikus/prognosztikus szerepe nem ismert.

Saját vizsgálatunkban 92 gondozott SSc-s betegben és 50 egészséges kontrollban határoztuk meg a szérum CEA, CA19-9, CA125, CA15-3 és CA72-4 koncentrációkat. Mindegyik említett TAA mérhető volt a sclerodermás betegek szérumában. A normál tartomány felső határát meghaladó TAA koncentráció tekintetében, szignifikánsan több SSc-s beteg volt a CA 19-9, CA 125 és CA 15-3 esetében "TAA pozitív", mint kontroll egyén.

Az abszolút, átlagos szérum TAA szinteket figyelembe véve a szérum CEA és CA 15-3 szintek emelkedettek voltak a sclerodermás betegcsoportban, a kontrollokhoz képest. Mint említettük, a szolubilis CA 125, CA 19-9 és CA 15-3 fokozott termelődését mások is igazolták SSc-ben (57-59).

Összefüggéseket kerestünk a sclerodermás betegpopuláción belül a különböző TAA-k mennyisége, illetve a TAA-k és az egyes szervi manifesztációk, valamint immunszerológiai eltérések között. A szérum CEA szignifikáns korrelációt mutatott a CA 19-9 és CA 15-3 szintekkel. A TAA-k közül a szolubilis CEA, CA 15-3 és CA 19-9 szintje korrelált a sclerodermás veseérintettséggel, a CA 15-3 pedig ezeken kívül a polyarthralgia/polyarthritisszel,

ANA pozitivitással és CRP-vel is. Mint említettük, korábban egyedül a CA 15-3 és a tüdőérintettség közti korreláció került leírásra (58), amit magunk nem tudtunk megerősíteni, viszont ezek alapján a CA 15-3 számos szervi manifesztációval összefüggést mutathat. A CRP, melyet az SSc aktivitási markerének használtunk, szintén a CA 15-3 értékkel mutatott összefüggést.

5.2.3. Szisztémás lupus erythematosus

SLE-ben, korábban a CA 125 emelkedett szérumszintjét írták le (59), de részletesebb adatokat nem közöltek ebben az entitásban, a TAA-k pathogenetikai illetve klinikai jelentőségéről, az autoimmunitással vagy a szervi manifesztációkkal való összefüggéseiről.

Magunk 40 SLE-s betegben határoztunk meg szérum tumormarker értékeket, összevetve 50 egészséges kontroll eredményeivel. Szignifikánsan több SLE-s beteg bizonyult “TAA pozitívnak” (magyarázatot lásd fent) a CEA, CA 19-9, CA 125 és CA 72-4 tekintetében, az egészségesekhez viszonyítva. Ezzel szemben, az abszolút szérum TAA koncentrációkat értékelve, egyetlen marker esetében sem találtunk különbséget az SLE-s betegcsoport és a kontrollcsoport között.

Ami az egyes TAA-k közti, illetve a TAA-k és szervi tünetek közti összefüggéseket illeti, a szolubilis CA 19-9 összefüggést mutatott a CEA, CA 125 és CA 15-3 tumormarkerekkel. Korrelációt találtunk a CA 72-4 termelés és a központi idegrendszeri érintettség (neuro-lupus) között. Eddig összesen egyetlen közlés jelent meg, melyben a CA 125 korrelált a pleuritis meglétével SLE-ben (59). A SLEDAI széles körben alkalmazott komplex lupusos aktivitási index (72). Saját vizsgálatunkban a szolubilis CA 125 érték korrelált a SLEDAI pontszámmal.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen munka eredményeit és az irodalmi adatokat összegezve elmondható, hogy a korai diagnózis (új laboratóriumi és képalkotó lehetőségek), az egyre szélesedő terápiás paletta, és a centrumokban történő aktív gondozás következtében az autoimmun-reumatológiai, ezen belül az RA-s, sclerodermás és SLE-s betegek egyre nagyobb aránya hosszabb ideig él, növekszik a gondozott betegek átlagos életkora, ezért várhatóan növekedni fog a krónikus szervi károsodások, így elsősorban a vascularis betegségek és a társuló tumorok előfordulási gyakorisága. Saját és mások eredményei arra hívják fel a figyelmet, hogy ezen kórképekben megnő a tumoros morbiditás és mortalitás. Ha a gondozás arthritis/immunológiai centrumokban történik, valószínűleg a korai diagnosztika és az alapbetegség korai agresszív kezelése következtében a szekunder tumorok prevalenciája alacsonyabb lehet, mert a malignitások kialakulása elsősorban a tartósan aktív alapbetegséggel és a hosszan fennálló szervi gyulladással függ össze. Nagyon fontos tehát, hogy ezeket a kórképeket korán és agresszíven kezeljük, emellett a magasabb rizikójú csoportokban szűrővizsgálatokat végezzünk és a daganat gyanúja esetén részletes tumorkutatás történjen.

Az autoimmun betegségek pathogenezisének és labordiagnosztikájának érdekes színfoltja lehet a tumormarkerek (TAA) meghatározása. Szénhidrát oldalláncaik révén sejtadhéziós molekulaként funkcionálnak. Számos TAA expresszálódik mind a daganatsejtek, mind a gyulladásoz leukocyták felszínén, résztvesznek a metastasisképződésben és a gyulladásoz folyamatokban egyaránt. A TAA-k a sejt felszínéről leválva, szolubilis formában megjelennek és mérhetővé válnak a szérumban. Saját eredményeink és mások vizsgálatai arra utalnak, hogy több TAA, elsődlegesen a CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 és CA 72-4 fokozott mértékben termelődnek RA-ban, SSC-ben illetve SLE-ben. A marker koncentráció esetenként akár betegségaktivitást is jelezhet, de talán ennél fontosabb, hogy több TAA

szérumszintje összefüggést mutat az egyes említett kórképekre jellemző szervi manifesztációkkal. A szolubilis TAA-k meghatározása tehát esetenként közelebb vihet bennünket bizonyos pathogenetikai kérdések megválaszolásához, emellett egyes esetekben az adott betegségre jellemző autoimmun jelenségek és szervi érintettség indikátora is lehet.

A szekunder tumorok klinikumának illetve a szolubilis TAA-k kérdésköre segíthet az autoimmunitás és a daganatkeltés közös mechanizmusainak megértésében, valamint hangsúlyozza a korai diagnosztika, prognosztika, szűrés, agresszív terápia és szoros gondozás fontosságát.

7. ÚJ EREDMÉNYEK

1. Bár az esetek száma statisztikai következtetések levonásához nem elég, RA-s beteganyagunkban megállapítottuk, hogy az érintett betegeken előforduló malignus szolid tumorok több, mint fele hörgőrák volt, emellett jellegzetes volt még a follicularis pajzsmirigycarcinoma, az emlőrák és a hepatobiliaris rendszer daganatainak előfordulása. NHL csak elvétve fordult elő. Kóroki szempontból a dohányzás is lényeges faktor.
2. A sclerodermás betegcsoportban észlelt csekély számú malignus elváltozás mind középkorú nőbetegeken, és főleg a dcSSc formában alakult ki. Itt inkább B-sejtes lymphomákat találtunk, mint szolid tumorokat. Utóbbiak közt a nyelőcső-, cervix-, illetve bőrrák incidenciája volt magasabb.
3. Anyagunkban megfigyeltük, hogy az utóbbi években jelentősen megnőtt az SLE-s betegek tumoros morbiditása. A legveszélyeztetettebb életkori csoportok a 40-50 éves, a 20 – as és 70 éves korosztály. Szolid tumorok leggyakrabban az ovariumban és a bőrön alakultak ki, a hematológiai malignitások közül a NHL relatív kockázata mutatkozott legnagyobb.
4. RA-s betegek szérumában, az egészséges kontrollokhoz viszonyítva egyértelműen magasabb CA 15-3, CA 19-9 és CA 125 értékeket mértünk, ez az eltérés szignifikáns volt. A CEA és CA 72-4 szintek nem különböztek, illetve az abszolút koncentrációk tekintetében csak a CA 19-9 volt magasabb. Egyik keringő TAA érték sem mutatott összefüggést a szérum CRP és anti-CCP értékekkel. Ez utóbbiak az IgM RF koncentrációval korrelálnak.
5. A sclerodermás betegek szérumában mérhető markerszintekkel kapcsolatban ugyanazon szabályszerűségeket állapítottuk meg az egészségesek eredményeihez viszonyítva,

mint a RA-s betegcsoportban. Kiemelendő viszont, hogy a populáción belül a szérumszintek pozitív korrelációt mutattak egymással. Abszolút szérumszinteket összehasonlítva a CEA és CA 15-3 mutatott csak szignifikáns eltérést. Ezen kívül, sclerodermában a szervi manifesztációk, a TAA és CRP értékek, valamint az autoantitest termelés közt is észlelhető pozitív összefüggés.

6. Az SLE-s betegek markereloszlását értékelve azt tapasztaltuk, hogy a CEA, CA 19-9, CA 125 és CA 72-4 szérumszintek mutattak szignifikáns emelkedést a kontrollcsoporthoz képest, de az abszolút koncentráció értékek vonatkozásában nem látható ez a különbség. Az egyes TAA értékek egymással is korrelálnak „TAA pozitív” SLE-s betegeken. Idegrendszeri érintettség esetén észleltünk összefüggést a szérum CA 72-4 és CA 125 szinttel, mely kapcsolat egyéb szervi manifesztáció esetén (szív, tüdő, nyálkahártya) nem volt kimutatható.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt, köszönettel tartozom témavezetőimnek, *dr. Kiss Emese* tanárnőnek és *dr. Szűcs Gabriella* adjunktusnőnek, hogy megtiszteltek bizalmukkal, és vállalt munkámhoz önzetlenül nyújtottak tudományos és emberbaráti segítséget.

Szakmai fejlődésemért hálával tartozom első tanítómestereimnek, *dr. Lampé István*, majd *dr. Répássy Gábor* professzor uraknak, illetve a Fül-orr-gégészeti és fej-, nyaksebészeti Klinikai jelenlegi igazgatójának, *dr. Sziklai István* professzor úrnak is.

Köszönöm *dr. Szántó János* professzor úrnak, hogy mind tudományos, mind szakmai életemet az Onkológiai Tanszékre kerülésem óta őszintén és bizalommal támogatta. Hálával és büszkeséggel tölt el, ahogyan segített megteremteni munkám optimális feltételeit.

A Doktori Iskola vezetőjének, *dr. Berta András* professzor Úrnak és a Programvezető *dr. Zeher Margit* professzornőnek is köszönöm a lehetőséget, hogy Iskolájukban dolgozhattam.

Köszönöm az Onkológia Tanszéken dolgozó *dr. András Csillának*, *dr. Gonda Andreának*, *dr. Juhász Baláznak* és *dr. Tóth Juditnak*, valamint összes volt és jelenlegi kollégámnak, hogy munkámban baráti segítségemre voltak.

Mivel több intézet közti kooperáció eredményeként jött létre ez a dolgozat, köszönöm a DEOEC Belgyógyászati Intézet III. sz. Belklinikája és a Reumatológiai Tanszék munkatársainak, hogy együttműködtek velem munkám során: elsősorban *dr. Szegedi Gyula* professzor úrnak, a támogatásáért, *dr. Tarr Tündének* és *dr. Dankó Katalinnak*, szerzőtársaimként, *Hodosi Katalinnak* a statisztikai feladatok során nyújtott segítségével, *Rausné Csevár Judit* kolléganőmnek, *Csarnainé Pálos Ritának* és *Aszalós Tiborné Katinak* az adatgyűjtés megkönnyítéséért.

Köszönettel említem további társszerzőimet: *dr. Antal-Szalmás Pétert, dr. Harjit PalBhattoat, dr. Constantin Tamást dr. Csiki Zoltánt, dr. Gergely Lajost, dr. Illés Árpádot, dr. Keszthelyi Pétert, dr. Alisa Koch-t, dr. Lakos Gabriellát, dr. Ponyi Andreát, dr. Tamási Lászlót, dr. Sándor Zsuzsát, dr. Simkovics Enikőt, dr. Soós Lillát, dr. Szamosi Szilviát, dr. Szegedi Gyula professzor urat, dr. Szentpétery Ágnes, dr. Szodoray Pétert* - akikkel közleményeink sikerében osztozhattam.

Hálával gondolok első és volt munkahelyem, a Fül-orr-gégészeti és fej-, nyaksebészeti Klinika összes dolgozójára, akik segítőkészsége a mai napig megmaradt irányomban.

Nem utolsósorban, szeretettel mondok köszönetet családomnak: *Szüleimnek, Férjemnek és Kisleányomnak* türelmükért, példaértékű támogatásukért, amellyel munkám során végig mellettem álltak. Közülük hálával emelem ki bátyámat, *dr. Szekanecz Zoltán* professzor urat is, aki külön köszönetet érdemel, amiért mindvégig kitartóan irányította törekvéseimet. Útmutatása, bátorítása nélkülözhetetlen volt tudományos tevékenységemhez.

9. IRODALOMJEGYZÉK

9.1. HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK

1. Czirják L (szerk.). Klinikai immunológia. Medicina, Budapest, 2006.
2. Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve. Medicina, Budapest, 2008.
3. Gömör B (szerk.). Klinikai reumatológia. Medicina, Budapest, 2005.
4. Szekanecz Z. Rheumatoid arthritis. In: Klinikai immunológia (Czirják L., szerk.), Medicina, Budapest, 2006; pp 191-211.
5. Poór Gy. Rheumatoid arthritis. In: A reumatológia tankönyve (Poór Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2008; pp 128-148.
6. Czirják L. Szisztémás sclerosis. In: Klinikai immunológia (Czirják L., szerk.), Medicina, Budapest, 2006; pp 162-175.
7. Kiss E. Szisztémás sclerosis. In: A reumatológia tankönyve (Poór Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2008; pp 171-175.
8. Czirják L. Szisztémás lupus erythematosus. In: Klinikai immunológia (Czirják L., szerk.), Medicina, Budapest, 2006; pp 139-155.
9. Kiss E. Szisztémás lupus erythematosus. In: A reumatológia tankönyve (Poór Gy., szerk.), Medicina, Budapest, 2008; pp 156-164.
10. Kiss E, Regéczy N, Szegedi G. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single centre. Clin Exp Rheumatol 1999; 17:171-177.
11. Szekanecz É, András Cs, Kiss E, Tamási L, Szántó J, Szekanecz Z. Reumatológiai kórképek és tumorok: paraneoplasziás szindrómák. Lege Artis Medicinae (LAM) 2006; 16:749-756.
12. András Cs, Szántó J, Szekanecz Z, Csiki Z, Illés Á, Szekanecz É, Dankó K. A reumatológiai paraneopláziák klinikai jelentősége. Magy Immunol 2006; 5:4-11.
13. András C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanecz É, Szodoray P, Dankó K. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. J Rheumatol 2008; 35:438-444.
14. Szekanecz É, András Cs, Sándor Z, Antal-Szalmás P, Szántó J, Tamási L, Kiss E, Szekanecz Z. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2006; 6:42-47.
15. Chakravarty EF, Genovese MC. Musculoskeletal syndromes in malignancy. In: Kelley's Textbook of Rheumatology (Harris ED jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds), 7th edition, Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2005; pp 1754-1772.

16. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R45.
17. Askling J. Malignancy and rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:421-426.
18. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:129-134.
19. Szekanecz É, András Cs, Kiss E, Tamási L, Szántó J, Szekanecz Z. Szisztémás autoimmun kórképekben és immunszuppresszív terápia következtében kialakuló szekunder tumorok. *Magy Immunol* 2006; 5:10-15.
20. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692-701.
21. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos H, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, Costa J, Decker JL, Chused TM. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:888-892.
22. Talal N, Bunim J. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1964; 36:529-533.
23. Wooten, M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008; 101:59-62.
24. Derk CT, Rasheed M, Artkett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33:1113-1116.
25. Szekanecz É, Szamosi Sz, Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Szűcs G. Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1163-1166.
26. Abu-Shakra M, Guillemain F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:460-467.
27. Czirják L, Pákozdi A, Kumánovics G, Varju C, Szekanecz Z, Nagy Z, Szűcs G. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 59-63.
28. Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999; 26:1705-1711.
29. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985; 21:44-49.
30. Pettersson T, Pukkala E, Teppo, L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:437-439.

31. Lopez Dupla M, Khamashta M, Pintado Garcia V, Lavilla Uriol P, Valencia Ortega E, Gil Aguado A. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2:377-380.
32. Marmur R, Kagen L. Cancer-Associated neuromusculoskeletal syndromes. *Postgrad Med J*. 2002; 111:95-102.
33. Takács I, Zeher M, Urbán L, Bachmann M, Szegedi Gy, Semsei I. Frequency and evaluation of t(14;18) translocation in Sjögren's syndrome. *Ann Hematol* 2000; 79:444-448.
34. Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi Gy, Illés Á. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases - a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* 2002; 22:233-237.
35. Beauparlent P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29:148-154.
36. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LT. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:699-703.
37. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:2275-2285.
38. Askling J, Bongartz T. Malignancy and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:334-339.
39. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1740-1751.
40. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1433-1439.
41. Szekanecz Z. Rituximab rheumatoid arthritisben. *Magy Immunol* 2007; 6: 36-41.
42. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2740-2750.
43. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M and the APC Study investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352:1071-1080.
44. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA and the APPROVe trial investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352:1092-1102.

45. Szekanecz Z, Haines GK, Harlow LA, Shah MR, Fong TW, Fu R, Lin SJ, Koch AE. Increased synovial expression of the adhesion molecules CD66a, CD66b and CD31 in rheumatoid and osteoarthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995 ; 76:180-186.
46. Cantagrel A, Moulinier L, Beljio K, Duffaut M, Laroche M, Bon E, Mazières B. Increase of CA 19.9 in dysimmune inflammatory rheumatism. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61:599-606.
47. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, Miyajima A. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem* 2004; 279:9190-9198.
48. Duffy MJ, Shering S, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N. CA 15-3, a prognostic marker in breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15:330-333.
49. Lance MP. CEA as a cell adhesion molecule. *Gastroenterology* 1990; 99:277-278.
50. Kuijpers TW, Hoogerwerf M, van der Laan LJ, Nagel G, van der Schoot CE, Grunert F, Roos D. CD66 nonspecific cross-reacting antigens are involved in neutrophil adherence to cytokine-activated endothelial cells. *J Cell Biol* 1992; 118:457-466.
51. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989; 57:327-334.
52. Fabris C, Falletti E, Pirisi M, Soardo G, Toniutto P, Vitulli D, Bortolotti N, Gonano F, Bartoli E. Non-specific increase of serum carbohydrate antigen 19-9 in patients with liver disease associated with increased circulating levels of adhesion molecules. *Clin Chim Acta* 1995; 243:25-33.
53. Rahn JJ, Chow JW, Horne GJ, Mah BK, Emerman JT, Hoffman P, Hugh JC. MUC1 mediates transendothelial migration in vitro by ligating endothelial cell ICAM-1. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22:475-483.
54. Dettke M, Palfi G, Pursch E, Fischer MB, Loibner H. Increased expression of the blood group-related Lewis-Y antigen on synovial fluid granulocytes of patients with arthritic joint diseases. *Rheumatology* 2001; 40:1033-1077.
55. Halloran MM, Carley WW, Polverini PJ, Haskell CJ, Phan S, Anderson BJ, Woods JM, Campbell PL, Volin MV, Bäcker AE, Koch AE. Ley/H: an endothelial-selective, cytokine-inducible angiogenic mediator. *J Immunol* 2000; 64: 4868-4877.
56. Shimomura C, Eguchi K, Kawakami A, Migita K, Nakao H, Otsubo T, Ueki Y, Tezuka H, Yamashita S, Matsunaga M. Elevation of tumor associated antigen CA 19-9 levels in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1989; 16:1410-1415.
57. Kimura K, Ezoe K, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. Elevated serum CA125 in progressive systemic sclerosis with pleural effusion. *J Dermatol* 1995; 22:28-31.
58. Valerio-Marzano A, Morabito A, Berti E, Caputo R. Elevated circulating CA 15.3 levels in a subset of systemic sclerosis with severe lung involvement. *Arch Dermatol* 1998; 34:645.

59. Takeda N, Ihn H, Teramoto S. Markedly increased levels of IL-6 and CA125 in pleural fluids of an elderly person with overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Age Aging* 2000; 30:171.
60. Safadi R, Ligumsky M, Goldin E, Ilan Y, Haviv YS, Nusair S. Increased serum CA 19-9 antibodies in Sjögren's syndrome. *Postgrad Med J* 1998; 74:543-544.
61. Williams AF, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily. Domains for cell surface recognition. *Annu Rev Immunol* 1988; 6:381-405.
62. Stocks SC, Kerr MA. Neutrophil NCA-160 (CD66) is the major protein carrier of selectin binding carbohydrate groups LewisX and sialyl lewisX. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 195:478-483.
63. Audette M, Buchegger F, Schreyer M, Mach JP. Monoclonal antibody against carcinoembryonic antigen (CEA) identifies two new forms of crossreacting antigens of molecular weights 90,000 and 160,000 in normal granulocytes. *Mol Immunol* 1987; 24:1177-1186.
64. Ducker TP, Skubitz KM. Subcellular localization of CD66, CD67, and NCA in human neutrophils. *J Leuk Biol* 1992; 52:11-16.
65. Torsteinsdottir I, Arvidson NG, Hallgren R, Hakansson L. Enhanced expression of integrins and CD66b on peripheral blood neutrophils and eosinophils in patients with rheumatoid arthritis and the effect of glucocorticoids. *Scand J Immunol* 1999; 50:433-439.
66. Unger A, Panayi GS, Lessof MH. Carcinoembryonic antigen in rheumatic diseases. *Rheumatol Rehabil* 1975; 14:19-24.
67. Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assay in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:157-161.
68. Pepys MB. C-reactive protein: the role of an ancient protein in modern rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1: 3-7.
69. Schellenkens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognised by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273-281.
70. Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z, Fekete A, Kapitány A, Végvári A, Sipka S, Szűcs G, Szántó S, Lakos G. Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34:26-31.
71. Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S, D'Angelo S, Della Rossa A, Silman AJ, Black CM, Czirják L, Nielsen H, Vlachoyiannopoulos PG. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:901-903.
72. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35: 630-640.

73. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA Jr, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
74. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-590.
75. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
76. Roumm AD, Medsger TA jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1336-1340.
77. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:728-731.
78. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2415-2424.
79. Lu TY, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: a clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int* 2008; 28:895-899.
80. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:551-553.
81. Møllekjær L, Andersen V, Linet M, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:761-768.
82. Björnadal L, Löfstrom B, Yin L, Liundberg IE, Ekbom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2003; 31:66-71.
83. Nived O, Bengtsson A, Jönsen A. Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus* 2001; 10:500-504.
84. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg D. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology* 2000; 39:1147-1152.
85. Ramsey-Goldman RSA, Mattai SA, Schilling E, Chiu YL, Alo CJ, Howe HL, Manzi S. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Chicago J Investig Med* 1998; 44:217-222.
86. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001; 10:394-400.

87. Steiberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolon only. *Arthritis Rheum* 1991; 34:605-607.

88. Koch AE, Burrows JC, Haines GK, Carlos TM, Harlan JM, Leibovich SJ. Immunolocalization of endothelial and leukocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissues. *Lab Invest* 1991; 64:313-320.

9.2. SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

9.2.1. Az értekezést megalapozó közlemények:

1.) **Szekanecz É.**, András Cs., Kiss E., Tamási L., Szántó J., Szekanecz Z.: Reumatológiai kórképek és tumorok: paraneoplasziás szindrómák. Lege Artis Medicinae (LAM), 16: 749-756, 2006. (IF 0)

2.) **Szekanecz É.**, András Cs., Kiss E., Tamási L., Szántó J., Szekanecz Z.: Szisztémás autoimmun kórképekben és immunszuppresszív terápia következtében kialakuló szekunder tumorok. Magy Immunol, 5: 10-15, 2006. (IF 0)

3.) **Szekanecz É.**, András Cs., Sándor Z., Antal-Szalmás P., Szántó J., Tamási L., Kiss E., Szekanecz Z.: Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. Autoimmun Rev, 6: 42-47, 2006. (IF 3.091)

4.) **Szekanecz É.***, Sándor Z.* , Antal-Szalmás P., Soós L., Lakos G., Besenyei T., Szentpétery Á., Simkovics E., Szántó J., Kiss E., Koch AE., Szekanecz Z.: Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125 and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation ? Ann NY Acad Sci, 1108: 359-371, 2007. (IF 1.930) (*Co-first authors with equal contribution.)

5.) **Szekanecz É.**, Szamosi S., Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Szűcs G.: Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol, 27: 1163-1166, 2008. (IF 1.459)

6.) Tarr T, **Szekanecz É**, Zeher M, Szegedi G, Kiss E. Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosusos betegek körében. Orv Hetil 147: 2229-2233, 2006. (IF 0)

7.) Tarr T, Györfy B, **Szekanecz É**, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, Kiss E. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. Ann NY Acad Sci 1108: 76-82, 2007. (IF 1.930)

8.) **Szekanecz É.**, Szekanecz Z., Kiss E., Keszthelyi P., Szűcs G.: Szekunder malignus tumorok szisztémás sclerosisban. Magy Reumatol, Epub,2008.

9.) **Szekanecz É**, Szűcs G, Kiss E, Szabó Z, Szántó S, Tarr T, Szekanecz Z.: Rheumatoid arthritisben előforduló szekunder malignus tumorok háttérének vizsgálata. Az alapbetegség és az immunszuppresszív kezelés kóroki szerepe. Lege Artis Med (LAM), Epub,2008.

10.) **Szekanecz É.**, Szücs G, Szekanecz Z, Tarr T, Antal-Szalmás P, Szamosi S, Szántó J, Kiss E.: Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. J Autoimmunity, Epub, 2008. (IF 2.154)

Összesített IF: 10.564

9.2.2. Az értekezés témakörében készült absztraktok:

1.) **Szekanecz, É.**, Antal-Szalmás, P., Sándor, Zs., Szekanecz, Z.: Tumor-associated antigens in rheumatoid arthritis. 6th Annual European Congress of Rheumatology, Vienna, Austria. Ann Rheum Dis 64 Suppl 3: 561, 2005.

2.) **Szekanecz É.**, András Cs., Sándor Zs., Antal-Szalmás P., Szántó J, Tamási L., Kiss E., Szekanecz Z.: Malignancies and tumor antigens in rheumatic diseases. 6th Central European Congress of Rheumatology, Zdravniski Vestnik 75 Suppl 1: I-69, 2006.

3.) **Szekanecz, É.**, Antal-Szalmás, P., Sándor, Zs., Szekanecz, Z.: Tumor-associated antigens in rheumatoid arthritis. 7th Annual European Congress of Rheumatology, Amsterdam, Holland. Ann Rheum Dis 65 Suppl II, 623, 2006.

4.) **Szekanecz É.**, Antal-Szalmás P, Sándor Zs, Soós L, Lakos G, Szántó J, Kiss E, Koch AE, Szekanecz Z.: Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA-19-9, CA125 and CA15.3 with adhesive properties in rheumatoid arthritis. 5th International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy. Autoimmun Rev, Suppl: 211, 2006.

5.) **Szekanecz É.**, Szekanecz Z., Antal-Szalmás P, Szamosi Sz, Szántó J, Szücs G. Tumor-associated antigen production is increased in systemic sclerosis and may be associated with kidney involvement and markers of inflammation. 9th Annual European Congress of Rheumatology, Paris, France. Ann Rheum Dis 67 Suppl II:505, 2008.

9.2.3. Egyéb témakörben megjelent könyvrészlet:

Szekanecz É., Dezső B., Horváth Á.: Fej-, nyaki daganatok. Klinikai onkológia a gyakorlatban (szerk. Szántó J.) Medicina Kiadó, Budapest 2005. 307-343

9.2.4. Egyéb témakörben megjelent közlemények:

1.) **Szekanecz É.**, Miltényi L., Répássy G.: Correlation between the localisation and treatment of early stage vocal cord cancer. 13th Annual ESTRO Meeting, Granada, Spain, 1994. Radiotherapy and Oncology Vol. 32 (Suppl.), 1994. (IF 0)

2.) **Szekanecz É.**, Tóth Á.: Hirtelen nagyothallás. Háziorvosi Továbbképző Szemle III. évf./3. 218-220, 1998 (IF 0)

- 3.) Szekanecz Z., **Szekanecz É.**, Morvai K., Rácz T., Szegedi Gy., Sziklai I.: Az otosclerosis pathogenesis és klinikumának modern szemlélete: a gyógyszeres terápia lehetőségei. Orv Hetil, 140 évf./44, 2435-2440, 1999 (IF 0)
- 4.) András Cs., Szántó J., Szekanecz Z., Csiki Z., Illés Á., **Szekanecz É.**, Dankó K.: A reumatológiai paraneopláziák klinikai jelentősége. Magy Immunol, 5: 4-11, 2006. (IF 0)
- 5.) Tóth L., **Szekanecz É.**, Sziklai I.: A kontakt endoszkópia alkalmazásának lehetőségei a fej-, nyaksebészetben. Fül-orr-gégegyógyászat 58-61, 2007./2 (IF 0)
- 6.) Horváth Á., Adamecz Zs., Opauszki A., **Szekanecz É.**, Varga I., Szilasi M.: A taxotere-cisplatin kemo-radioterápia klinikai vizsgálata NSCLC III.A betegeken. MST VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007.
- 7.) András C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, **Szekanecz É.**, Szodoray P, Dankó K.: Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. J Rheumatol 35: 438-444, 2008. (IF 2.940)

9.2.5. Egyéb témakörben készült absztraktok:

- 1.) **Szekanecz É.**, Miltényi L.: A sugárkezelés szerepe az agykoponya tumorainak kezelésében (Bp. onil. Abstr.) MOT Kongresszusa, Budapest, 1991.
- 2.) **Szekanecz É.**, Juhász A., Papp Z., Jókay I.: A gyermekkori orrpolypositisról egy esetünk kapcsán. Magyar Fül-orr-gégeorvosok Kongresszusa, Zalakaros, 1997.
- 3.) **Szekanecz É.**, Rácz T., Szekanecz Z., Sziklai I., Lampé I.: The role of alfacalcidol in the therapy of otosclerosis. Danube Symposium, Bratislava, Czech Rep., 1998.
- 4.) Szekanecz, Z., **Szekanecz, É.**, Morvai, K., Rácz, T., Szegedi, Gy., Sziklai, I.: Az otosclerosis pathogenezisének modern szemlélete (összefoglalás). Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság VIII. Kongresszusa, Kecskemét. Ca és Csont, 2 (Suppl 2): S22, 1999.
- 5.) **Szekanecz É.**, Godó Zs., Szántó J., Sziklai I., Horváth Á.: A fej-nyaki tumorok kombinált radio-kemoterápiás kezelésének effektivitása – kemoterápiás modalitások. (Abs.44.) MKOT II. Kongresszusa, Budapest, 2002.
- 6.) Godó Zs., **Szekanecz É.**, Horváth Á., Szántó J., Sziklai I.: Loko-regionálisan előrehaladott fej-, nyaki tumorok radio-kemoterápiája, klinikánkon. (Abs. 45.) MKOT II. Kongresszusa, Budapest, 2002.
- 7.) **Szekanecz É.**, Jókay I., Papp Z., Adamecz Zs., Karosi T., Sziklai I.: Fej-nyaki érintettséget mutató kettős tumorok klinikánk beteganyagában. Magyar Fül-orr-gégeorvosok Kongresszusa, Sopron, 2004.
- 8.) **Szekanecz É.**, Jókay I., Adamecz Zs., Sziklai I.: Fej-, nyaki érintettséget mutató kettős tumorokkal szerzett tapasztalataink klinikánk beteganyagában. (Abs. 80.) MKOT III. Kongresszusa, Budapest, 2004.

- 9.) **Szekanecz É.**, Jókay I., Adamecz Zs., Sziklai I.: Concomittant solid tumors of the head and neck (Case reports). EUFOS Congress, Rhodes, Greece 2004
- 10.) **Szekanecz É.**, Horváth Á., Szántó J., Opauszki A., Adamecz Zs.: Fej-, nyak tumorok radio-kemoterápiája. MST VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007.
- 11.) Opauszki A., Horváth Á., Lengyel L., **Szekanecz É.**, Kiss M., Szilasi M., Adamecz Zs.: Daganatok családi halmozódása. MST VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007.
- 12.) Adamecz Zs., **Szekanecz É.**, Horváth Á., Urbancsek H., Kiss M., Opauszki A.: A dohányzás és a tumorok. MST VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007.

10. FÜGGELÉK

10.1. A daganatban is szenvedő RA-s betegek rövid kórtörténete

1. *B.F.-né* 1937-ben született. Anamnesisében az 50-es években hepatitis A, postpartum sepsis szerepel, majd 1982-ben igazolódott RA. Emiatt jobb térd synovectomyja majd mindkét csípő protetizálása megtörtént. Először sulfasalazint (SSZ) kapott, melyet intolerancia miatt abbahagyott, majd egy évig szedett MTX-t és fél évig LEF-t. 2005 februárban hilusi kiszélesedtség miatt kivizsgálás indult, bronchuscc igazolódott, 2005 májusban már májmetastasis igazolódott, és 2008 októberben exitált. Túlélése 8 hónap volt.

2. *B.J.* nőbeteg 1946-ban született. A RA Erdélyben igazolódott 1989-ben, de semmilyen bázisterápiát nem kapott. Először 2003-ban láttuk klinikánkon acut arthritis miatt, szteroidlövés indult. Bőrkiütések háttérben biopszia 2004 áprilisban cutan B sejtes NHL-t igazolt. Emiatt később sem kaphatott semmilyen immunszuppressziót, kisdózisú szteroidot szed, cutan lymphomája nyugalomban van. Túlélése jelenleg 4 év.

3. *B.I.-né* 1929-ben született. Klinikánkon 1989-ben igazolódott RA. SSZ ineffektív volt, aranysó mellett allergia jelentkezett. 1997-2004 között, 7 évig szedett MTX-t. 2003-ban a bal térdet protetizálták. 2004 júliusban műtét előtti kivizsgálás során mediastinalis tumor ábrázolódott a röntgenfelvételen, bronchosopia bronchuscc-t igazolt. A beteg invazív beavatkozásba nem egyezett bele. Az azt követő 4 évben csak minimális progresszió mutatkozott, onkológus kemoterápiát nem javasolt, szoros követés mellett jelentős romlás nem következett be. 2005-ben atlantoaxialis subluxatio (AAS) is igazolódott, idegsebész műtétet javasolt, de ezt a beteg nem fogadta el. 2004 óta csak kisdózisú szteroidot szed, ízületei nyugalomban vannak. Jelenleg túlélése 4 év.

4. *Cs.J.* férfibeteg 1943-ban született. 1982-ben igazolódott RA, de csak tüneti kezelést, lokális szteroidot kapott, bázisterápiát nem. Tartósan dohányzott, majd 1999 áprilisában jobb oldali bronchuscc igazolódott, mely miatt 6 ciklus kemoterápiát kapott. Erre regresszió következett be. Először 2001-ben járt klinikánkon, bal könyök felett rheumatoid csomó volt, lábfelvételen már számos erosio ábrázolódott. 2001 és 2006 között SSZ-t szedett kisdózisú szteroiddal, ezalatt klinikánkon ellenőrzésen nem járt. 2006-ban a 7 éves túlélés alapján tumormentesnek tekintettük és tekintettel az extrém magas anti-CCP szintre, MTX indult, melyet jelenleg is szed, már 2 éve. Az RA nyugalomban van, tumor túlélése 9 év.

5. *D.I.-né* 1951-ben született. 1983 óta ismert RA, Egerben gondozták. Emellett ismert társuló Sjögren syndroma, hyperthyreosis, II. típusú diabetes. Mindkét oldali csipőprotetizálás történt. 1991 májusában jobb oldali emlőrák igazolódott, műtét, postoperatív irradiatio és kemoterápia történt. Ezután a jobb karon lymphoedema alakult ki. Édesanyjának is emlőtumora volt. 2003-ig különösebb probléma nem volt, bázisterápiát nem szedett. 2004-ben a túlélés már 13 év volt, a daganat nem recidivált. Rövid ideig MTX-t szedett, melyet intolerancia miatt abba kellett hagyni. Ezt követően 2004-től LEF-t kapott, amit erős hajhullás miatt kellett leállítani. 2004 júliustól etanerceptet kapott, mely 2006-ig igen hatékony volt. Ezt követően sorozatos infekciók (perianalis tályog, jobb váll szzeptikus arthritis) jelentkeztek, így a biológiai terápiát felfüggesztettük. 2007-2008-ban többször feküdt kórházban recidiv jobb váll szzeptikus arthritis (egy alkalommal MRSA állt fenn), thoracalis csigolyafractura, AAS miatt. A folyamatos infekciók mellett DMARD kezelésre nem nyílik mód, kisdózisú szteroidot kap. Túlélése jelenleg 17 év.

6. *F.M.* férfibeteg 1938-ban született. 1976-ban igazolódott RA, szövődeményként az évek folyamán körömágy vasculitis és tüdőfibrosis alakult ki. Évtizedekig dohányzott. A csaknem 30 év alatt aranyós, CPH, CsA majd MTX bázisterápiát kapott, utóbbit 1997-2004 között 7 évig, az utolsó 3 évben heti 20mg-t. Körömágy és ujjbegy-vasculitis miatt többször történt plazmaferezis is. 2004 novemberében fulladás miatt mellkasröntgen történt, ezen mediastinalis térfoglalást írtak le. Planocellularis cc igazolódott. A nyelőcső infiltráltsága miatt műteni nem tudták, kisdózisú kemoterápiát majd irradiatiót kapott, de 2005 január elején otthonában exitált. Túlélése mindössze 2 hónap volt.

7. *F.M.-né* 1953-ban született. Anamnézisében myoma uteri miatti műtét, mindkét oldali alsó végtagi érszűkület szerepel, dohányzott. 2002-ben igazolódott RA, kezdete enyhe volt, ezért 2003-tól SSZ-t kapott. 2004 nyarán a kisízületekben néhány erosio volt, így LEF-ra váltottunk. 2004 decemberében köhögés miatt mellkasfelvétel majd CT készült, jobb hilusi térfoglalást írt le. Bronchuscc igazolódott. A LEF leállt, pulmonológián irradiatio és kemoterápia történt, melyre regresszió következett be. Azóta is követik, túlélése jelenleg 4 év.

8. *G.I.-né* 1944-ben született. 1998 júniusában bronchuscc igazolódott, műtét történt regionális nyirokcsomó dissectioval. Ezt követően a pulmonologia követte, recidiva nem volt. 2003-ban igazolódott időskori, elsősorban az alsó végtagi nagyízületeket érintő, de szeropozitív RA. A háttérben paraneoplasia nem igazolódott, tumormentes volt. A túlélés ekkor már 5 év volt, először SSZ indult, majd ineffektivitás miatt 2004-től MTX. MTX mellett szubjektív rosszullét, viszketés jelentkezett. 2005-től LEF-t szedett jó effektivitással, és mindkét oldali térd protetizálása megtörtént. 2007-ben bőrkiütések háttérben a LEF mellékhatása is felmerült, a terápia leállt. Paraneoplasiát ismét kizártunk. Mivel később jelentős ízületi aktivitás jelentkezett, 2007 nyarán

adalimumab biológiai terápia indult, mely fél évig hatékony volt. 2008 január óta infliximabot kap igen jó effektivitással. A daganattúlélés jelenleg 10 év.

9. *M.T.-né* 1938-ban született. 1994-ben más intézményben igazolódott RA, de bázisterápiát nem szedett. 2001 elején lábfelvételen típusos erosio látszott, szeronegatív, lassú progressziójú RA állt fenn. 2001 júniusában jobb oldali hasi panaszok miatt feküdt klinikánkon. Hasi CT a köves epehólyag tumoros elfajulását igazolta, a májban több metastasist írtak le. A beteg júliusban műtéten esett át, de gyorsan cachectizálódott és 2001 augusztusában exitált. Túlélése mindössze 2 hónap volt.

10. *N.S.-né* 1927-ben született. Anamnézisében Osler-kór szerepel. 1984-ben igazolódott szeropozitív, már akkor erosiv RA. Chloroquin és arany ineffektív volt, majd 1993-1999 között MTX-t szedett jó effektivitással. Már 1996-ban volt véres széklete, akkor colonosopia diverticulosist igazolt. 2001 júliusában újabb véres székkürítés miatt vizsgáltuk, coloncc igazolódott, amely májmetastasist adott. Emiatt rövid kemoterápiát kapott, de 2001 októberében exitált. Túlélése 3 hónap volt.

11. *R.Gy.-né* 1936-ban született. 1999-ben derült ki strumája, mely miatt 1999 októberében subtotalis pajzsmirigy resectio történt. Az intraoperatív szövettan felvetette C sejtes medullaris cc lehetőségét, de a jó kórlefolyás, a recidiva hiánya miatt 2001-ben revisio történt, mely a medullaris cc-t kizárta és oxyphil follicularis cc-t igazolt. Rendszeres ellenőrzés során mindeddig tumormentesnek bizonyult. 2000-ben klinikánkon igazolódott szeropozitív RA társuló Sjögren syndromával. SSZ ineffektív volt, majd 2001-2004 között CsA-t kapott, mind az RA, mind a sicca tünetek tekintetében jó hatékonysággal. 2004-ben a CsA hatástalanná vált, LEF-t indítottunk, de szubjektív panaszok miatt abba kellett hagyni, és 2005-ben fél évig MTX-t kapott. Miután heti 20mg MTX is hatástalannak bizonyult, 2005 nyaratól infliximabot kapott, de ineffektív volt, majd 2006 januártól adalimumab indult és jelenleg is ez megy. Alapbetegsége nyugalomban, tumortúlélése 9 év.

12. *Sz.E.-né* 1925-ben született. 1984-ben igazolódott RA. Chloroquin, arany bázisterápiát intolerancia miatt szakították félbe. 1993-tól a csontban levő lytikus területek hátterében hyperparathyreosis igazolódott, 1998-ban mellékpajzsmirigy adenoma műtét is történt. 2001 áprilisi kontroll scan felvetette pajzsmirigy tumor lehetőségét, műtét történt és follicularis pajzsmirigy cc igazolódott. 2002-ben cachectizálódás miatt történt átvizsgálás, tumormentesnek bizonyult, viszont rectosopia során amyloidosis igazolódott. A senyvesztő betegség következtében, de tumormentesnek tekinthető állapotban, 2003 augusztusában exitált. A daganattúlélés ekkor 2 év volt.

13. *Sz.L.-né* 1948-ban született. Testvére is RA-ban szenvedett. 2005-ben kezdődött polyarthritise, és októberben igen magas anti-CCP alapján RA igazolódott. 2005-2006-ban MTX-t kapott emelkedő dózisban,

majd heti 20mg mellett is jelentkező aktivitás miatt 2006 áprilistól infliximabot kapott, az utolsót 2007 márciusban kapta meg. Ezt követően hasi panaszok háttérében 2007 májusban más intézményben pancreas cc igazolódott, műtét, majd kemoterápia történt, ezek hatására regressio következett be. Onkológiai gondozás folyik, jelenleg a túlélés egy év.

10.2. A daganatban is szenvedő SSc-s betegek rövid kórtörténete

1. *B.J.-né* 1951-ben született. Korábban tíz évig dolgozott polyurethant előállító üzemben. 1981-től jelentkezett testszerte sclerodermája nyelőcsőérintettséggel, tüdőfibrosissal, melyek a alapján dcSSc állt fenn. Először 1992 áprilisában kezdett el nőni egy terime a jobb combon, melyet először szövettan nélkül távolítottak el atheromára gondolva, majd két ismét növekvő elváltozásból 1993 márciusban történt szövettan, és ez recidív superficialis leiomyosarcomát igazolt. Részletes átvizsgálás során metastasis nem igazolódott. 1994-ben lokális recidiva volt, melyet in toto eltávolítottak, lebenyplasztika történt, és ezt követően újabb recidíva már nem volt. Jelenleg túlélése már 15 év, a sarcoma szempontjából gyógyultnak tekinthető.

2. *É.Z.-né* 1939-ben született. Klinikánkon 2005-ben igazolódott dcSSc a végtagok, arc és törzs sclerodermája, valamint tüdőfibrosis alapján. Később cardialis és gastrointestinalis manifesztációk is jelentkeztek. Összesen 8 hónapig kapott iv. cyclophosphamidot, melyre bőre javult. Később 2006 szeptemberében gyengeség és fogyás kivizsgálása során CT kiterjedt retroperitoneális lymphadenomegáliát igazolt. A biopszia krónikus follicularis B sejtes NHL-t igazolt. CVP protokoll alapján kapott citosztatikus kezelést, és erre komplett remisszió alakult ki. A sclerodermás bőr- és belszervi tünetek azóta nem romlottak, túlélése jelenleg 2 év.

3. *D.L.-né* 1934-ben született. Klinikánkon 1989-től kezdtük kivizsgálni polyarthritist, izomfájdalmak, fényexanthemák miatt, kezdetben nem differenciált collagenosist (NDC) tartottuk. Sclerodactylia alapján 1990-ben igazolódott lcSSc, illetve az arthritis, szemszáradás, fotosensitivitás, ANA homogén pozitivitás alapján scleroderma-overlap syndroma. 2002 augusztusában fokozódó nyelési nehezítettség és fogyás miatt vizsgáltuk. Passage alapján a nyelőcső sclerodermás manifesztációja nem volt igazolható, de endoscopia stenosiszt igazolt. Biopszia adenocarcinomát igazolt. Tágítás történt, inoperábilisnak bizonyult, és egyre fokozódó cachexia következtében a beteg 2003 szeptemberében exitált.

4. *H.I.-né* 1955-ben született. Tartósan dohányzott, majd 1999-ben kezdődtek *raynaud-s* panaszai. 2000-ben igazolódott a sclerodactylia és perioralis sclerosis alapján lcSSc. 2005 szeptemberben a DEOEC Tüdőklinikán vizsgálták a tüdőben észlelt góccok miatt. Mellkas CT bal oldali centralis hilusi terimét írt le. A bronchosopia először negatív volt, majd később a beteg nem egyezett bele. 2006 szeptemberben a tüdőfolyamat progressziója miatt a már korábban is felajánlott mellkassebészeti beavatkozásba a beteg ismételten nem egyezett bele. 2007 áprilisban további progressziót észleltek, műtétbe a beteg nem egyezett bele. Ezt követően pulmonológiai observatio történt és a terime megkissebbítése érdekében irradiatio történt. Az évek alatt csontmetastasisok alakultak ki, és 2008 júniusában a beteg exitált.

5. *K.D.-né* 1927-ben született. 1970-ben kezdődött Raynaud syndromája, az lcSSc 1982-ben igazolódott sclerodactylia alapján. Proximalis scleroderma nem volt. A beteg rendszeresen kapott fizioterápiát arthrosis, discopathia miatt. 1998 decemberében mammographia a jobb emlőben térfoglalást írt le, biopszia intraductalis carcinomát igazolt. Jobb emlő ablatio, axillaris nyirokcsomó dissectio történt, irradiatio, kemoterápiára nem volt szükség. Rendszeresen ellenőrizték, recidiva nem alakult ki, így a beteg az emlőrák vonatkozásában gyógyultnak volt tekinthető. Az évek folyamán ischaemiás szívbetegség, mitralis és aortastenosis alakult ki, 2006 decembertől többször volt paroxysmalis pitvarfibrillatio. 2007-ben transiens agyi keringészavar is zajlott, tartósan LMW heparint kapott. 2007 júliusában otthonában hirtelen szívhalál következett be. (A daganat szempontjából ekkor a túlélés 9 év volt.)

6. *Sz.Gy.-né* 1933-ban született. Sclerodactylia és pulmonalis fibrosis alapján 1992-ben igazolódott lcSSc. 1992-1998 közt nem járt szakrendelésen. 2000-ben már vizsgáltuk krónikus köhögés miatt, mellkas CT akkor tumort nem igazolt, de bronchitist, bronchiectasiát és fibrosist igen. 2001 májusában ismételt CT-n már diffúz tüdőmetastasis látszott, bronchosopia centralis hörgőrákot igazolt. A bentfekvés alatt légzési elégtelenség alakult ki, és a beteg intenzív osztályunkon exitált.

7. *Sz.A.-né* 1949-ben született. 2000 februárban kezdődött a végtagok és a törzs bőrének diffúz megvastagodása, ez alapján dcSSc igazolódott, belszervi érintettség nem volt. 2000 júliusban társuló polymyositis is kialakult, a scleroderma és az újonnan jelentkező polymyositis eleve felvetette paraneoplasias syndroma lehetőségét. 2000 decemberében nőgyógyászati vizsgálat során cervixcarcinoma igazolódott, radioterápia, majd kemoterápia indult. 2001 szeptemberben már diffúz csontmetastasis igazolódott. 2002-ben palliatív fájdalomcsillapítást kapott és 2002 októberében exitált.

8. és 9. *T.J.-né* 1936-ban született. 2002-ben emlőrák igazolódott, műtét és tramoxifen kezelés hatására teljes remisszió következett be, relapsusa mindeddig nem volt. (Az emlőrák túlélése eddig 6 év.) 2005

márciusában a gyulai reumatológiai osztályra került a törzs és végtagok sclerodermája miatt. Ezek alapján dcSSc igazolódott, belszervi érintettsége nem volt. 2005 decemberében nagyobb nyaki és axillaris nyirokcsomókat észleltek, biopszia során Zap70⁺, I. stádiumú B sejtes krónikus lymphoid leukaemia (B-CLL) igazolódott, kemoterápiára ezek szerint nem volt szükség. Követés során sem a lymphoma, sem a SSc nem romlott, a B-CLL túlélése jelenleg 3 év.

10. *V.I.-né* 1951-ben született. Először 2002-ben kezeltük testszerte jelentkező scleroderma (dcSSc) miatt. Anti-Sc170 pozitív volt. Emellett cardiomyopathia, szekunder pulmonalis hypertensio és pericarditis is igazolódott. Vesebiopszia a scleroderma renalis manifesztációját igazolta. 2004-ben 39 G/l leukocytosis és axillaris nyirokcsomó megnagyobbodás jelentkezett. A nyirokcsomó és csontvelő biopszia Zap70⁺ I. stádiumú B-CLL-t igazolt. Kemoterápiát ő sem igényelt, a követés során a bőrtünetek és a B-CLL sem romlottak, a beteg túlélése jelenleg 4 év,

11. *V.L.-né* 1937-ben született. 1991-ben Raynaud syndroma és sclerodactylia jelentkezett ujjbegyfelekével, ezek alapján lcSSc igazolódott. Később pulmonalis fibrosis, pulmonalis hypertensio, vesemanifesztáció is jelentkezett. 2004-ben a kezek és lábak röntgenfelvételén látható sávos osteoporosis, anti-CCP és rheumatoid faktor pozitivitás alapján SSc és RA overlap syndromája igazolódott. 2005 januártól methotrexat bázisterápiát kapott. 2006 novemberében a bal alkaron nehezen gyógyuló bőrfekély jelentkezett, majd a korábbi ulcus területén 2007 márciusában szövetszaporulat jelentkezett. Ezt eltávolítva a szövettan II. gradusú planocellularis carcinomát igazolt. A methotrexat elhagyásra került, bázisterápiát ezt követően nem, csak kisdózisú szteroidot kapott. Túlélése jelenleg egy év.