

**DAGANATTAL TÁRSULÓ MYOSITISEK SAJÁTOSSÁGAINAK
TANULMÁNYOZÁSA. MOZGÁSSZERVI PARANEOPLASIÁK
KLINIKAI OSZTÁLYOZÁSA ÉS JELLEMZÉSE**

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. ANDRÁS CSILLA

Témavezető

Dr. Dankó Katalin, D.Sc, egyetemi docens

Programvezető

Prof. Dr Zeher Margit D.Sc, egyetemi tanár

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék

Debrecen

2007

BEVEZETÉS

Évtizedek óta ismert tény a daganatos betegségek és bizonyos (auto)immun betegségek gyakori együttes előfordulása. A jelenség magyarázata és pathomechanizmusa a mai napig tisztázatlannak tekinthető. Ugyanakkor jelen tudásunk szerint mindkét betegségcsoport háttérében az immunrendszer regulációs zavarai húzódnak meg.

Munkám során az autoimmun megbetegedések közül a mozgásszervi rendszer - és ezen belül főleg a harántcsíkolt izmok - idiopathiás gyulladásos kórképeit (myositisek, IIM) és a tumorok társulását tanulmányoztam. Az IIM típusú betegségek karakterisztikus közös tünete a proximális végtagizmok progresszív szimmetrikus gyengesége. A rosszindulatú megbetegedés együttes előfordulás esetén jelentkezhet a myositis tüneteinek kialakulása előtt, azzal egyidőben, illetve megjelenhet évekkel a myositis felismerése után.

A myositis etiológiája tumoros alapbetegség esetén sok esetben paraneoplasiásnak tekinthető. Azokban az esetekben, amikor a daganat a myositis aktív szakasza után évekkel jelentkezik, felmerül a myositis kezelésében alkalmazott cytotoxikus gyógyszerek tumorgenezisben betöltött triggerelő hatása.

Több myositis alcsoport is megkülönböztethető, melyek mind tüneteikben, patomechanizmusukban, kórlefolyásukban különböznek egymástól. A dermatomyositis (DM) alcsoportban, ahol típusos bőrtünetek is jelen vannak, gyakoribb a daganatokkal való együttes előfordulás. Ugyanakkor esetismertetések, populációs vizsgálatok egyaránt alátámasztják a daganatoknak a „tisztá” izomérintettséggel járó polymyositishez (PM) való társulási lehetőségét is. A daganattal való társulás esetében a háttérben álló malignus folyamat a legtöbb esetben meghatározza a betegek rossz életkilátását, bár sok esetben a daganat sikeres onkológiai kezelése a myositis tüneteinek a regresszióját vonja maga után.

A DEOEC III. Belgyógyászati Klinikán 1985 óta gondoznak dermatomyositises/polymyositises betegeket, szervezett, speciális myositis szakrendelés keretében. Azóta több mint 300 myositises beteg diagnosztizálása és gondozásba vétele történt meg. Munkám során a nagy betegpopuláción retrospektíve tanulmányoztam a daganattal társuló myositises esetek klinikai sajátosságait, a prognosztikai faktorok jelenlétét, és kutattam a jellegzetes laboratóriumi, genetikai eltéréseket, vizsgáltam a túlélést, tanulmányoztam a leggyakoribb halálozási okokat, elemeztem a kezelési modalitásokat és ezek eredményeit.

A tumor-asszociált myositises betegek tanulmányozása során szereztem tapasztalatokat egyéb reumatológiai kórképek formájában megjelenő paraneoplasias szindrómákkal is. Az irodalomban ezeknek sokféle osztályozása létezik, emiatt célul tűztem ki az eddig közlésre került irodalmi adatok alapján, saját tapasztalataink tükrében a reumatológiai betegségeket utánzó paraneoplasias szindrómák tanulmányozását is, beleértve az etiológiát, pathogenezist, klinikai jellemzőket, illetve megpróbáltam osztályozni a színes klinikai képek formájában megjelenő tünetcsoportokat. Mindezek során különös hangsúlyt fektettem gyakorlati útmutatások leszögezésére is.

CÉLKITŰZÉSEK, KÉRDÉSFELVETÉSEK

1. A tumor-asszociált myositis klinikai jellegzetességeinek vizsgálata

- Milyen a tumor-asszociált myositis gyakorisága betegeinkben?
- Melyek az eltérő klinikai jellemvonások a primer myositises betegekhöz hasonlítva?
- Léteznek-e a tumorról társult esetekre jellegzetes pathognomonikus tünetek?

2. A tumor-asszociált myositisek laboratóriumi eltéréseinek vizsgálata

- Van-e olyan labor paraméter, prognosztikai faktor, amely felhasználható occult tumor felismerésére?

3. A tumor-asszociált és primer myositises betegek genetikai hátterének vizsgálata

4. Kezelési lehetőségek, hatásosság

- Van-e különbség a paraneoplasias eredetű és a primer dermatomyositis kezelésében?
- Hogyan befolyásolja az onkológiai terápia a myositis tüneteit?

5. A tumor-asszociált myositisek túlélésének és prognosztikai tényezőinek vizsgálata

- A halálokok tanulmányozása

6. Mozgásszervi paraneoplasziák tanulmányozása

- Meghatározás, etiológia és pathogenezis, osztályozás, klinikai entitások tanulmányozása, főbb jellemvonások
- Vannak-e olyan paraneoplasias tünetcsoportok, melyek bizonyos tumorok jelenlétére utalhatnak?
- Paraneoplasia gyanú esetén mikor indokolt tumor irányú kivizsgálás elvégzése?

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

BETEGEK

A tanulmányban a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék Dermatomyositis/Polymyositis Szakrendelése által gondozott betegek vettek részt. A betegek nagy részénél a klinikai és laboratóriumi paraméterek retrospektív elemzését a rendelékezésünkre álló klinikai dokumentációk alapján végeztük el. Vizsgáltuk a klinikai tüneteket, izom-, bőrtüneteket, általános tüneteket, más autoimmun kórképekben jelentkező tüneteket. Összehasonlítottuk a tumorról társult myositises (TTM) eseteket a primer myositises esetekkel, kiemelve a TTM-es betegek klinikai jellemzőit. Vizsgáltuk a laboratóriumi eltéréseket (laktát dehidrogenáz (LDH), creatinin kináz (CK), tumormarkerek), az immunszerológiai eltéréseket (anti-nukleáris faktor (ANF), extrahálható nuclearis antigén (ENA), myositis specifikus antitestek). Emellett 155 beteg esetében genetikai vizsgálat is történt. Elemeztük a tumor irányú kivizsgálás eredményeit: computer tomographia (CT), magnetic resonance imaging (MRI), pozitron emission tomography (PET) vizsgálatok, endoscopos vizsgálatok, nőgyógyászat, urológiai vizsgálat.

DIAGNOSZTIKA

A myositis diagnózisának a felállítása minden esetben Bohan és Peter kritériumrendszerén alapult.

Módszerek

1. EMG vizsgálat: A DEOEC Neurológiai Klinikájának laboratóriumában történt, proximalis és distalis izmon, Buchtal féle módszerrel.
2. Izombiopszia: a DEOEC II. Sebészeti Klinikáján a mintavétel, a szövettani feldolgozás a DEOEC Neurológiai Klinika szövettani laboratóriumában és a DEOEC Patológiai Intézetében történt. A szövettani feldolgozás során használt eljárások:

haematoxinil-eosin festés, Gömöri trichrom festés, PAS, oil-red festés, sz.e. immunhisztokémiai vizsgálatok, elektronmikroszkópos vizsgálat.

3. A laboratóriumi vizsgálatokat a Központi Biokémiai és Molekularis Pathológiai Intézet végezte. Az immunszerológiai vizsgálatokat a DEOEC III. Belklinika Regionális Immunológiai Laboratóriuma végezte. A HLA-DRB1, DQA1, DQB1 antigének különböző alléljeit szekvenciaspecifikus primerek segítségével Polimeráz Láncreakcióval határoztuk meg (GenoVision Olerup SSP).
4. A képalkotó vizsgálatok, nyelőcső passage vizsgálatok a DEOEC Radiológiai Klinikán történtek.
5. Légzésfunkciós vizsgálat a DEOEC Tüdőklinika légzésfunkciós laboratóriumában történt.
6. A kapillár mikroszkópos vizsgálatok a III. sz. Belklinika Mikrocirkulációs Laboratóriumában történtek.
7. Az izotópos kéz keringés vizsgálatokat a DEOEC Izotóp Laboratóriumában végezték.
8. EKG, szívultrahang vizsgálatok, Holter monitorozás a III. sz. Belklinika Intenzív Osztályán történtek.
9. A különböző konzíliumokat (nőgyógyászat, urológia, bőrgyógyászat, onkológia, sebészet) a DEOEC szakspecifikus ambulanciái látták el.

STATISZTIKAI ELEMZÉS

Az adatok statisztikai elemzését az SPSS 13.0 szoftver segítségével végeztük (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A túlélés vizsgálata során Kaplan-Meier módszerét alkalmaztuk. Az egyes betegcsoportok adatai közti különbségeket a Log rank teszt segítségével analizáltuk. A

szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értékre definiáltuk. A betegcsoport demográfiai jellemzése és alcsoportok vizsgálata során rutin deskriptív statisztikai módszert alkalmaztunk. Az egyes betegcsoportok összehasonlítása az alábbi tesztekkel történt: Student-féle T próba, Fisher-féle egzakt próba.

EREDMÉNYEK

A tumorhoz asszociált myositisek klinikai jellegzetességei

Az időbeni megoszlást figyelembe véve, a DM/PM tünetei betegeink esetében vagy a tumor megjelenése előtt, vagy azzal egyidőben jelentkeztek, illetve egyes esetekben évekkel a malignus folyamat diagnosztizálása után: 2 beteg (5,4%) esetében a két betegség gyakorlatilag egyidőben jelentkezett, 6 betegnél a daganatot a myositis megjelenése után ≤ 3 hónappal diagnosztizáltuk (16,2%), 11 beteg esetében 4-12 hónap múlva (29,7%), 2 betegnél (5,4%) 13-24 hónappal, 1 betegnél 3 évvel a myositis megjelenése után fedeztük fel és 6 beteg esetében több, mint 5 év (5, 6, 7, 10, 20) telt el a myositis és tumor megjelenése között (16,2%). 4 betegünkél a malignus daganat diagnózisa ≤ 1 évvel előzte meg a myositis kialakulását (10,8%), 2 betegnél 18 hónap (5,4%), 2 betegnél 72 hónap telt el a tumoros betegség felismerése és a myositises tünetek megjelenése között (5,4%). Egy különleges esetben DM-es betegünk élete során több primer tumor is igazolódott (a myositis előtt 16 évvel endometrium carcinoma, 2 évvel megelőzően vese carcinoma igazolódott és a DM kimutatása után 9 illetve 11 évvel vastagbél-, illetve gyomorrákot mutattak ki). A fentiek alapján megállapítható, hogy a myositis megjelenése körüli 1 évben jelentkezett a tumorok 64,8%-a (24 beteg).

A malignus betegség és a myositis időbeli asszociációjának pontos jellegzetességei nem ismertek. Saját vizsgálataink alapján, támaszkodva populációs vizsgálatok adataira, a következő esetekben értékeltük a myositist tumor asszociált, illetve paraneopláziás eredetűnek:

- ha a tumor kevesebb, mint 2 évvel előzte meg a myositis tüneteit

- ha a myositis tüneteinek fennállta után 3 éven belül került sor a rákos folyamat diagnosztizálásra.

A 37 tumoros DM/PM betegünk közül 28 felelt meg ezen - szigorúbb - kritériumoknak, az alábbiakban csak ezeket referáljuk TTM betegként. Az értékelésben nem vett részt az a 2 eset, ahol a daganat több mint 5 évvel a myositis tünete előtt jelentkezett, az a 6 eset, ahol a myositist követően több mint 5 évvel diagnosztizáltunk malignus folyamatot, illetve az a beteg, akinek élete során több tumora is volt. Ezen esetekben – a saját definíciónk alapján - nem beszélünk paraneoplasziás szindrómáról (tehát a két betegség véletlen társulásaként értelmezzük).

Beteganyagunkban a primer DM betegek átlagéletkora a diagnóziskor kisebb a TTM betegekéhez képest (a myositis diagnózisakor betöltött életkort vettük alapul), s az eltérés szignifikánsnak bizonyult. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy az összes gondozott IIM-es betegek átlagéletkorához képest a primer DM-es betegek átlagéletkora magasabb: a legalacsonyabb a diagnóziskori életkor a PM betegeknél.

A primer DM/PM betegekre a női nem diszkrét dominanciája jellemző, ezt észleltük a TTM betegeink között is.

A tumorról asszociált dermatomyositis esetében vizsgáltuk a diagnosztizált malignus betegségek szövettani altípusait és a daganat lokalizációját. Gyakori a gastrointestinalis és az emlődaganat, amit a gyakorisági sorrendben a tüdődaganat követ. Ha nem számolunk azzal a 9 beteggel, akinél a daganat és myositis megjelenése között valószínűleg nincsen ok-okozati összefüggés DM/PM betegeinknél, akkor a következő megoszlást találjuk: a 24 DM betegünkönél 6 esetben emlőtumor, 4 esetben tüdőtumor, 3 esetben gyomortumor, 1 esetben colontumor, 2 esetben epipharynx tumor, 2 esetben Kaposi sarcoma, 1-1 esetben cervix-,

húgyhólyag-, prostata- agy-, petefészekdaganat és 1 esetben non-Hodgkin lymphoma igazolódott, míg a 4 PM betegünkönél 1 emlő-, 1 tüdő-, 1 cervixdaganat és 1 esetben T-sejtes lymphoma jelentkezett. A leggyakoribb szövettani altípus az adenocarcinoma volt.

A tumorral társult és tumorral nem társult DM-es betegeinkben vizsgáltuk a klinikai tünetek lefolyását, változásait. A dermatomyositisre specifikus és karakterisztikus bőrtünetek (heliotrop rash, Gottron papula, Gottron jel) mindkét csoportban előfordultak. Említésre méltó megfigyelés, hogy a tumorral társult esetekre súlyosabb, sok esetben terápia-refrakter bőrtünetek (pl. ulceratio, bőrviszketés) jellemzőek. Az izomgyengeség mindkét csoportban kifejezett volt, azonban a tumorral társult esetekben nemcsak a proximális, hanem a distális izomzat gyengesége is megfigyelhető. A daganatos betegek izomgyengesége feltűnően súlyos és gyakori mozgásképtelenséggel jár. Más autoimmun betegségekre jellemző tünetek jelenléte (pl. arthritis-arthralgia, Raynaud-szindróma) inkább a primer, malignitással nem társuló myositisekre volt jellemző. Láz jelenléte szintén primer DM esetében gyakoribb. A dysphagia és légzőizmok érintettsége a TDM esetekben gyakoribb, bár a különbség a dysphagia esetében nem szignifikáns. Ugyanakkor a légzőizmok gyengeségéből fakadó légzési elégtelenség gyakran letális kimenetelű volt. Az intersticiális tüdőbetegség (interstitial lung disease ILD) jelenléte jelentősen ritkább volt a tumoros csoportban, mint a primer myositises betegek között, csakúgy, mint a kardiális manifestáció.

A tumor asszociált myositisek laboratóriumi sajátosságainak vizsgálata

Betegeinkben a következő laboratóriumi paramétereket vizsgáltuk: a harántcsíkolt izomzat necrosis során felszabaduló enzimeket, melyek jól használhatók a myositis monitorozására (LDH, CK), illetve tumor markerek (CEA, CA-19-9, CA 72-4, CA 15-3, CA

125, AFP, férfiaknál PSA) változásait, az immunszerológiai eltéréseket (ANF, ENA), és a myositis-specifikus antitestek közül az anti Jo-1-et.

A CK és LDH aktivitás emelkedése mindkét (primer és tumorral társult myositis) csoportban megfigyelhető volt, de a primer DM-es betegeknél kifejezettebb, mint a tumorral társult esetekben ($p=0,039$ és $p=0,047$ a CK és LDH értékekre vonatkoztatva).

Megvizsgáltuk a TTM esetekben a tumorműtét előtti és műtét utáni CK és LDH értékeket. A csökkenés mértéke szignifikáns, ami alátámasztja a paraneopláziás eredetet.

Immunszerológiai eltérések közül az ANF- és az ENA-pozitivitás szignifikánsan gyakrabban fordult elő a primer myositiseknél, mint a TTM betegeknél. Myositis-specifikus antitestek meghatározása során anti-Jo-1 jelenléte csak primer DM-ben volt kimutatható.

Tumormarker meghatározásokat is végeztünk azzal a céllal, hogy korai stádiumban detektálni tudjuk a daganatos folyamat kialakulását. 2000. évtől kezdődően minden betegnél szérumban CEA, AFP, CA 72-4, CA 19-9, CA-15-3, CA-125, illetve a férfiak esetében PSA mérésre került sor. A TTM-es és primer DM-es betegek adatait összehasonlítva szignifikáns eltérést csak a CA-15-3 vonatkozásában találtunk, mely az érintett betegekben emlő tumor egyidejű jelenlétét jelezte. Colorectalis-, illetve gyomortumorban szenvedő betegeinknél nem észleltük a várt CEA- és CA 19-9 emelkedést. Prostata tumoros betegünkönél rectalis digitális vizsgálattal fedeztük fel a daganatot, de a PSA szint nem volt magas.

A tumorral társult myositisek és primer myositises genetikai háttere

A myositisek genetikai hátterének felkutatása érdekében 145 primer DM/PM és 10 TTM beteg esetében végeztünk genetikai vizsgálatokat: az MHC-II alosztályba tartozó HLA-

DRB1*0301, 01,03 és a vele kapcsolatban öröklődő HLA-DQA1*0501, 01,05 génekkel, valamint a HLA-DQB1*02, 03 allélok előfordulását vizsgáltuk.

Egyetlen esetben sem volt társulás a a DRB1 0301 és 01 allélok esetében.

Kezelési lehetőségek

A tumorról társult myositis eseteiben a primer myositishez hasonlítva agresszívebb kezelési protokollok alkalmazására volt szükség. Emellett az izomgyulladás hátterében álló daganatos megbetegedés sikeres kezelése alapvető feltétele a myositises bőr- és izomtünetek javulásának. A daganat oki terápiája (műtét, kemoterápia, sugárkezelés) 16 betegnél (57%) vezetett a myositises tünetek teljes gyógyulásához.

A 79 primer dermatomyositises beteg közül 46 csak steroid terápiában részesült, 33 beteg kapott második vonalbeli immunszuppresszív kezelést. A 28 TTM beteg közül 18-an részesültek másodvonalbeli vagy kiegészítő agresszív immunszuppresszív terápiában (Cyclosporin-A (CyA), intravénás immunglobulin (IVIg), Cytosan (CTX), Imuran, Methotrexat (MTX), plazmapheresis, steroid. Tizenkét betegnél nagy dózisú steroidra is szükség volt (42%). Ezek alapján a 28 TTM beteg myositisének kezelése során a 79 primer DM beteg kezeléséhez hasonlítva szignifikánsan gyakrabban (64% vs. 42%, $p < 0,05$) volt szükség másodvonalbeli immunszuppresszív terápia adására a nagy dózisú glükocorticoid kezeléssel egyidőben, vagy azt követően.

A tumorról asszociált myositisek túlélésének és prognosztikai tényezőinek vizsgálata

A tumorról társult esetek túlélését a háttérben álló rosszindulatú daganat típusa és stádiuma határozza meg, de a súlyos myositises tünetek, például légzési elégtelenség szintén

komoly hatással vannak a betegek életkilátásaira. Nem meglepő módon - saját eredményeink szerint - az 1 éves túlélési mutatók szignifikánsan jobbak a primer idiopathiás inflammatorikus myositises csoportban, a TTM-es betegekhez viszonyítva: a 79 DM beteg 1 éves túlélési ideje 95%-nak adódott, míg a 28 TTM beteg esetében ez csak 86%, az 5 éves túlélés pedig 92% versus 56%. A 37 T+M beteg (azok, akik életük során myositisben és tumorban is szenvedtek) esetében az 1 éves túlélés 88%, az 5 éves túlélés 66%: ez támogatja azon feltevésünket, miszerint 9 betegünk esetében a myositis és a tumoros betegség véletlenszerű egybeeséséről van szó.

Azoknál a betegnél, akiknél a daganat közel egyidőben jelentkezett a DM-el, a lefolyás súlyosabb volt, mint azoknál, ahol a tumor évekkal megelőzte a myositis jelentkezését, illetve évekkal később jelentkezett. A több éves követés során 9 beteget veszítettünk el a 28 TTM betegből (32%): egyiket a tumor disszeminációja és légzőizmok érintettsége, 3 beteget pneumonia, 2 beteget súlyos légzőizom érintettség és légzési elégtelenség, 1 beteget tüdőembolia miatt, 1 betegünk ileus miatt került műtetre és műtét után exitált, 1 beteg kardiális elégtelenség miatt halt meg.

A 28 beteg közül 16 esetében (57%) került sor a daganat műtéti eltávolítására, 13 beteg (46%) kemoterápiában részesült, 11 beteg (39%) sugárterápiát kapott. 22 beteg kapott valamilyen aktív onkológiai kezelést (78%). 4 beteg esetében a súlyos légzési elégtelenség miatt nem volt lehetőség az onkológiai kezelésekre, ezen betegek exitáltak, két betegnél a daganatos folyamat kiterjedése okozta gyenge általános állapot miatt nem kerülhetett sor antitumor terápiára.

TTM-es betegeink tumorának célzott onkológiai kezelése után 12 esetben történt műtét után egy hónappal CK és LDH kontroll, ami igazolta a myositis regresszióját. Öt esetben

következett be a myositises tünetek relapszusa hónapokkal, évekkel a myositises tünetek teljes regressziója után anélkül, hogy tumor recidívát tudtunk volna kimutatni a háttérben.

A mozgásszervi paraneoplasias szindrómák osztályozása, klinikai entitások

Az irodalmi adatokat, közleményeket áttekintve a reumatológiai tünetek formájában megjelenő szindrómákat a következőképpen csoportosítottuk:

I. Szisztémás autoimmun kórképek: 1. A Polymyositis és dermatomyositis 2. Lupus-szerű szindróma. 3. Scleroderma-szerű szindróma.

II. Vasculitisek: 1. Atípusos polymyalgia rheumatica (PMR). 2. Erythema nodosum. 3. Egyéb vasculitisek (pl. polyarteritis nodosa, temporalis arteritis, Churg–Strauss szindróma, cryoglobulinaemia, Wegener granulomatosis).

III. Arthropathiák: 1. A hyperthrophias osteoarthropathia (HOA) 2. A carcinoma polyarthrititis 3. A visszatérő polychondritis 4. Relabáló szeronegatív szimmetrikus synovitis oedemával (RS3PE szindróma). 5. Tumor-asszociált hyperuricaemia és köszvény. 6. Palmaris fasciitis és polyarthrititis.

IV. Osteopathiák: 1. A reflex sympathetic dystrophia (RSD); algoneurodystrophia; Sudeck-szindróma) 2. Tumor-indukált osteomalacia. 3. Nem-metasztatikus hypercalcaemia.

V. Egyéb mozgásszervi paraneoplasias: 1. Az eosinophil fasciitism 2. Panniculitis. 3. Erythromelalgia. 4. Időskori Raynaud-szindróma.

A felosztásba nem került bele a myasthenia és a Lambert Eaton szindróma, amit az irodalom neurológiai paraneoplasiasnak minősít.

MEGBESZÉLÉS

1. A tumorhoz asszociált myositisek klinikai jellegzetességei

A polymyositis és dermatomyositis az idiopathiás gyulladásos myopathiák közé sorolható szisztémás autoimmun kórképek, melyeket progresszív szimmetrikus proximális izomgyengeség és DM esetén bőrtünetek jelenléte jellemez. A DM-re jellegzetes bőrtünetek a heliotrop rash, arcerythema, Gottron papulák, V jelek. Régi megfigyelés, hogy ezen gyulladásos izombetegségek malignus daganatokkal relatíve gyakran társulhatnak. A daganatok és idiopathiás myopathiák összefüggése évtizedek óta kutatások tárgya. Az irodalmi adatok alapján a DM-ben a daganatok együttes előfordulása 7-66% között váltakozik. A malignomákkal való társulás előfordulása a myositises manifesztációk közül inkább a DM-re jellemző, de ritkán PM-ben is leírták. Megemlítendő, hogy az idézett tanulmányok methodikai hiányosságai miatt az azok alapján interpretált epidemiológiai/klinikai adatok megbízhatósága limitált. Sajnos több populációs vizsgálat megfigyeléseit szövettani vizsgálatokkal nem támasztották alá, ami részben módosíthatja a kapott statisztikai eredményeket. Ugyanakkor a DM izomelváltozásai subtilis bőrelváltozásokkal is együtt járhatnak, de a bőrtünetek akár hiányozhatnak is. Így a klinikai tünetek alapján ezeket a - valójában - DM-es betegeket PM-nek diagnosztizálhatták, ami szintén megváltoztatta a populációs vizsgálatok eredményeit. Kétséges esetekben az American Academy of Dermatology ajánlása alapján DM igazolható nemcsak bőrtünetek jelenléte esetében, hanem kevésbé specifikus bőrtünetek és myositis jelenléte alapján. Ezekben a kevésbé típusos esetekben bőrbíopszia elvégzése indokolt. Ezen kívül a juvenilis DM, amyopathiás és

inclusion body myositisben is észleltek daganatokkal való összefüggést, bár ez utóbbi alcsoporthoz ritka előfordulása miatt populációs vizsgálatokat nem végeztek.

A daganattal társult myositisek esetében az etiológia valószínűleg paraneoplasziás: a daganat által termelt bioaktív mediátorok indukálnak immunreakciót az izomrostok és a bőr ellen. A károsodott immunrendszer felelőssé tehető a tumor és myositis együttes előfordulásáért.

Az általunk vizsgált 309 IIM-es beteg 11,9%-ában jelentkezett rosszindulatú daganat, a betegek átlagosan 102 (8-190) hónapos követése során. 103 DM beteg esetében 30 esetben (29,1%) jelentkezett tumor, 24 esetben feltételezzük a paraneoplasziás eredetet (23,3%) 206 PM betegünkben 4 esetben jelentkezett közel egyidőben tumor is (1,9%), további 3 esetben a beteg élete során mindkét betegség jelen volt (összesen 7 beteg, 3,3%). Több nagy betegszámú tanulmányban vizsgálták a rosszindulatú daganat relatív rizikójának (RR), illetve standardizált incidenciához viszonyított hányadosának (SIR) mértékét myositises betegekben, összevetve az egészséges populációval. Zantos 4 tanulmány 1078 beteg metaanalízise során DM-ben 4,4-nek, PM-ben 2,1-nek találta az RR értékét. Hill munkájában 1532 myositises beteg, svéd, finn és dán populációs vizsgálatok metaanalízise során a rosszindulatú daganat RR-ját DM-ben 3-szorosnak, PM-ben 1,3-szorosnak találta. Buchbinder már szövettanilag is igazolt IIM betegek esetében a malignitás relatív rizikóját DM-ben 6,2-nek, PM-ben 2-nek találta. A rosszindulatú daganat RR-ja a myositis diagnózisának időpontja körüli 1 évben a legnagyobb, de különösen DM esetében irodalmi adatok alapján még évekig magas maradhat. Zantos a DM RR-ját a DM diagnózisát megelőző és követő 4 évben is magasnak találta (2,3 illetve 3,6), míg PM-ben az RR a diagnózist követő 1-5 évben volt a legmagasabb. Az IIM-hez évek múlva csatlakozó daganatok esetében felvetődik a myositis terápiája során alkalmazott immunszuppresszív

szerek (MTX, cyclophosphamide) daganatképződésben játszott additív szerepe is. Érdekes, hogy a skandináv felmérésben a citotoxikus terápiában részesülő myositises betegek körében a későbbiekben megjelenő malignus folyamat rizikóját kisebbnek találták.

Saját beteganyagunkban 103 DM beteg közül 30, 206 PM beteg közül 7 esetben találtunk daganatokkal történő társulást. Az időbeni megoszlást figyelembe véve, a DM/PM tünetei betegeink esetében vagy a tumor megjelenése előtt, vagy azzal egyidőben jelentkeztek, illetve egyes esetekben évekkel a malignus folyamat diagnosztizálása után. Mindenképpen elmondható, hogy a myositis megjelenése körüli 1 évben jelentkezett a tumorok 64,8%-a (24 beteg).

Irodalmi adatok alapján a tumor és myositis időbeli asszociációjának pontos határai és definíciói nem ismertek. Saját vizsgálataink alapján - kizárva azokat az eseteket, ahol a myositis és daganat megjelenése között az átlaghoz képest több év is eltelt, valamint támaszkodva a populációs vizsgálatok adataira - akkor értékeltük a folyamatot paraneopláziás eredetűnek, ha a daganat tünetei maximum 2 évvel előzték meg, vagy kevesebb, mint 3 évvel követték a myositis kialakulását. A fentebb ismertetett 37 tumoros DM/PM betegünk közül 28 felelt meg ezen - szigorúbb – kritériumoknak, itt feltételezhető a paraneopláziás eredet.

Összehasonlítva a TTM és IIM betegek átlagéletkorát, megállapítható, hogy a myositis tumorral történő társulása szignifikánsan gyakoribb az idősebb betegekben (45 év felett), habár elmondható, hogy a normál populációhoz viszonyítva a rizikó 45 év alatt is emelkedett. Többnyire nőbetegeken írják le a myositis és a tumoros folyamat társulását; a mi beteganyagunkban is észrevehető a női dominancia, de ez kevésbé szembetűnő az IIM adataihoz képest.

A (dermato)myositis tumorral társult eseteiben a bőrtünetek igen kifejezettek, Gottron papulák és fekélyek jelentkeznek, és rendszerint jelen van a heliotrop rash és a V-jel. Gyakran jelentkezik kínzó bőrviszketés, és a bőrtünetek gyakori exacerbációját és terápiaerezisztenciáját is tapasztalhatjuk. Súlyos izomgyengeség jellemző, amely a proximális és distalis izmokat is érinti, s ez az állapot akár a beteg mozgásképtelenségéhez is vezethet. A vasculitis tüneteit egyes szerzők prognosztikai rossz jelként értékelik. Hunger megfigyelése alapján például a leukocytoclasticus vasculitis megjelenése a tumorral társult esetekben jellegzetes lehet. A myositis klasszikus szisztémás tünetei ritkábban jelentkeznek a TTM esetekben: kevesebb a kardiális manifesztáció és Raynaud-szindróma és ILD. Az idős kor, súlyos, gyorsan progrediáló izomgyengeség, kiterjedt bőrtünetek, súlyos légzési panaszok mindig felvetik a DM mögött daganat jelenlétét.

A tumor lokalizációját illetően DM-t, mint paraneoplasias tünetcsoport társulását leírták petefészekrák, tüdődaganat, lymphomák, gyomor, vastagbél, hasnyálmirigy daganat, heredaganat, thymoma esetében. A myositiseket malignus haematológiai kórképekhez asszociáltnan főleg gyermekeknél találták. Az ázsiai népcsoportokban a leggyakoribb forma a nasopharyngealis carcinomához való társulás, amelyben valószínűen genetikai háttérnek és táplálkozási szokásoknak is szerepe van. Gastrointestinalis tumorokkal való gyakori előfordulásról több szerző is beszámolt. A mi gondozott beteganyagunkban kiemelhető az emlő, tüdő tumorok és gastrointestinalis tumorok igen gyakori előfordulása. A leggyakoribb szövettani altípus az adenocarcinoma. Polymyositis esetében 4 esetben tudtuk valószínűsíteni a paraneoplasiás eredetet.

2. A tumorral asszociált myositisek laboratóriumi sajátosságai

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a TTM-es és a primer myositises betegek között bizonyos laboratóriumi sajátosságok vonatkozásában klinikailag jelentősnek tartható - tendencia jellegű vagy szignifikáns – különbséget tapasztaltunk. A myositis tumorral asszociált eseteiben, a betegség aktív stádiumában, szignifikánsan kisebb a CK emelkedés mértéke, mint a myositis primer eseteiben. Ugyanez a tendencia látható az LDH esetében, ez azonban nem éri el a szignifikancia értékét. A TTM betegek esetében a műtét előtti CK és LDH értékek szignifikánsan csökkennek műtét után 1 hónappal: ez „bizonyítéka” a paraneopláziás eredetnek.

A primer myositises betegek 20-30%-ban myositis-specifikus antitesteket lehet kimutatni, saját beteganyagunkban 16%-ban anti-Jo-1 antitest pozitivitást észleltünk. TTM-es betegeinknél egy esetben sem észleltünk pozitivitást. Immunszerológiai eltérések közül az ANF- és az ENA-pozitivitás szignifikánsan gyakrabban fordult elő a primer myositiseseknél, mint a TTM betegeknél.

Az utóbbi években – részben szűrési céllal - tumormarker panelek elemzését is végezzük betegeinknél. Kis betegszámú vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy az eddig ismert és rutinszerűen használt tumormarkerek nem használhatóak fel daganatszűrési célra. Ugyanakkor megemlítendő, hogy bizonyos szisztémás autoimmun kórképeket egyébként is kísérhet bizonyos tumormarkerek magas titerű jelenléte, amely a vizsgálatok ilyen célú specificitását rontja.

A mi vizsgálatunkban a tumormarkerek szűrésre nem bizonyultak alkalmasnak, viszont javasoljuk a betegek szoros követését, panaszok, tünetek monitorozását, az első 3 évben tumor

irányú kivizsgálást végzünk. Egyes szerzők a CA 125 és CA 19-9 prognosztikus szerepét ki tudták mutatni.

3. Genetikai eltérések

A myositisek genetikai hátterének felkutatása érdekében intenzív kutatások folynak. Genetikai faktorok szerepe mellett szól a családi halmozódás, gyakoribb előfordulás bizonyos etnikai csoportokban és a myositis szoros HLA-asszociációja. A legtöbb autoimmun kórkép esetében a legerősebb genetikai rizikófaktor bizonyos MHC allélok jelenléte. Az elsőként publikált ilyen faktor az MHC-I alosztályba tartozó HLA B8 és az MHC 2 alosztályba tartozó HLA-DR3 gén volt. A későbbi kutatások szerint szoros kapcsolat áll fenn az MHC-II. alosztályba tartozó HLA-DRB1*0301 és a vele kapcsolatban öröklődő HLA-DQA1*0501 génekkel. E gének fokozott incidenciáját írták le az USA-beli és európai kaukázusi betegeken. Fehér bőrű betegeken a HLA-DQB1*0201 allélok fokozott gyakoriságát találták, míg az afroamerikai és mexikói-amerikai populációban kizárólag a HLA DQA1*0501 allélok dominanciáját igazolták. Japán IIM-es betegeknél HLA-DRB1*0803, HLA DQA1*0102 és a HLA DQA1*0103 allélok dominanciáját igazolták és a HLA DQA1*0501 gén védő hatását figyelték meg. 145 IIM beteg és 10 tumorral társult myositises beteg esetében végeztünk genetikai vizsgálatokat. Tumorral társult myositises betegek csoportjában 10 betegnél történt genetikai vizsgálat. A kis esetszámot is szem előtt tartva megállapítható, hogy a HLA DRB1*0301 és 01 allélok jelenétét nem tudtuk kimutatni a tumorral társult esetekben. HLA DRB1*0301 és 01 allélok lehetnek védő hatásúak, valamint a HLA DQB1*03 gén dominanciája mutatható. A DM/PM populációban pedig a DQA1 *01 és *05 gének dominanciáját találtuk.

4. Kezelési lehetőségek, hatásosság

A TTM betegek bőr és izom tüneteire a hatékony terápia kiválasztása nagy kihívást jelent. A paraneoplasziás DM esetében a tünetek súlyossága miatt az esetek nagy részében a corticosteroidok mellett már elsővonalba más immunszuppresszív szerek adására is szükség van. A 28 TTM beteg kezelése során a 79 primer DM beteg kezeléséhez hasonlítva szignifikánsan gyakrabban (64% vs. 42%, $p < 0,05$) volt szükség másodvonalsi immunszuppresszív terápia adására a nagy dózisú glükocorticoid kezeléssel egyidőben, vagy azt követően. A 79 primer dermatomyositis beteg közül 46 csak steroid terápiaiban részesült, 33 beteg kapott másodvonalsi immunszuppresszív kezelést (42%). A 28 TTM beteg közül 18-an részesültek másodvonalsi vagy kiegészítő agresszív immunszuppresszív terápiaiban (64%): CyA 9 beteg, IVIg 5 beteg, CTX 2 beteg, Imuran 5 beteg, MTX 2 beteg, plazmaferezis 1 beteg, 24 beteg kapott steroid kezelést (85%). 12 betegnél nagydózisú steroidra is szükség volt (42%).

A kezelés másik fő célpontja a daganat oki terápiaja, mely jó irányba befolyásolta a myositis tüneteket és a bőrtüneteket. A daganat mielőbbi felfedezése és korrekt onkológiai kezelésének beállítása célszerű, a daganat terápiaja (műtéti eltávolítás, sugárterápia, kemoterápia) előnyösen befolyásolta a DM célzott terápia adott válaszát is. Részben a fentiek alapján, a myositis daganattal való társulása esetében a legfontosabbnak azt tartjuk, hogy a daganat minél korábban felismerésre kerüljön, illetve a műtéti eltávolítás minél hamarabb megtörténjen. Ha ugyanakkor a myositis az antitumor terápia után sem szanálódik, azonnal agresszív immunszuppresszív terápia alkalmazása javasolható, bár ennek az esetleges reziduális tumoros alapbetegségre kifejtett hatása nem teljesen ismert.

5. A tumor asszociált myositisek túlélésének és prognosztikai tényezőinek vizsgálata

Míg az IIM-es betegek túlélése a modern immunszuppresszív terápiák, az IVIg használata, a plazmaferesis bevezetése, a korszerű, szenzitív diagnosztikus módszerek fokozatos modernizálása és szofisztikált hisztológiai megközelítése óta javulnak, addig a TTM betegek túlélési mutatói továbbra is rosszak. Habár a témában nagy betegszámú összehasonlító tanulmány nem készült, a TTM-es betegek prognózisa ismerten rossz; ennek oka valószínűleg a háttérben álló malignus folyamat kedvezőtlen lefolyása. A mi beteganyagunkban észlelt 61,8%-os 1 éves túlélés kedvezőnek mondható, főleg ha azt egy közelmúltbeli japán tanulmány 10% körüli eredményeihez hasonlítjuk. Ennek az óriási különbségnek valószínűen az az oka, hogy a Debreceni Egyetemen a myositises betegek 1985 óta gondozás alatt vannak, az ország számos részéről a betegeket ide irányítják, ahol szakszerű kivizsgálásban és ellátásban részesülnek. Nagyon fontos myositises, főleg DM betegek felismerése esetében a tumor irányú kivizsgálás, hiszen saját beteganyagunkban az esetek 68%-ában a két betegség egy éven belül jelentkezik. Tehát DM esetében a diagnózis felállításakor javasoljuk a malignus betegség kutatását, aminek az ismétlése javasolt az első 3 évben. Főleg az 50 év feletti betegek esetében van szükség nagyobb odafigyelésre.

A tumoros folyamat mielőbbi felismerése és kezelése javítja a prognózist, amint az beteganyagunból kitűnik aktív onkológiai kezelésre 78%-ban volt lehetőség, ebből műtét 57%, kemoterápia 46%, sugárkezelés 39%. A betegek mielőbbi irányítása a megfelelő onkológiai centrumokba, ahol megkaphatják az onkológiai kezeléseket elsőrendű feladat. A megfelelő centrumba történő irányítás mellett nagyon fontos a beteg érdekében a multidiszciplináris

ellátás, a szakmák folyamatos konzultációja, a tumor ellenes és myositis terápia időbeniségének betegenkénti meghatározása.

Elmondható, hogy a myositises betegek gondozása során igen fontos azoknak a rizikófaktoroknak vagy vizsgálati leleteknek a felismerése, melyek alapján a tumor irányú kivizsgálás indikálható. Saját adataink alapján a – főleg idősebb betegekben jelentkező – terápia rezisztens, súlyos vagy atípusos dermatológiai manifesztációk, illetve a súlyos, progresszív izomtünetek azok, amelyek felhívhatják a figyelmet egyidejű daganat jelenlétére. Az immunszerológiai eltérések hiánya szintén jelző értékű lehet. A rutinszerűen mérhető tumormarkereknek valószínűleg nincsen szerepük a daganatos betegség kiszűrésében a myositises betegpopuláció követése során. Minden esetben kivizsgálást javasolunk, főképpen gastrointestinalis és emlő tumorok irányában. Javasolt alapos fizikális vizsgálat, nem kifelejtve a nyirokcsomó régiók vizsgálatát és a rectalis digitális vizsgálatot, rutinszerűen vérékép, enzimek meghatározás vérből, vizelet/széklelet vizsgálat (széklet benzidin, urina általános és üledék analízis), alapvető képalkotó vizsgálatok (mellkas Rtg, hasi UH) és nőgyógyászati vizsgálat (emlő vizsgálat, onkocytológiai vizsgálat, mammographia). Súlyos tünetekkel járó myositis esetében már első körben meggondolandó a gastrointestinalis traktus kivizsgálása (endoscopiás vizsgálatok), bronchosopia, CT, MRI és szükség esetén teljes test PET vizsgálat is.

A továbbiakban olyan prospektív vizsgálatok elvégzése lesz szükséges, amelyekben az IIM-ek diagnosztizálása azonos kritériumrendszer és szövettani feldolgozás alapján történik. Ezek célja a standardizálhatóság, illetve a rizikófaktorok pontosabb definiálhatósága és értékelhetősége, valamint egyes szűrővizsgálatok hasznosságának megítélhetősége lenne.

A paraneopláziás eredetű dermatomyositis klinikai és laboratóriumi jellegzetességeinek tanulmányozása mellett áttekintettük a mozgásszervi tünetek formájában megjelenő összes paraneopláziás szindróma klinikai jelentőségét is. Egyre több megfigyelés szól amellett, hogy a daganatos betegségek gyakran társulnak reumatológiai, immunológiai jellegű kórképekkel, szindrómákkal. Ezeknek egy része paraneoplasiás eredetű, amikor maga a daganat által termelt biológiai mediátorok, hormonok, peptidek, cytokinek, autokrin és parakrin mediátorok révén jönnek létre a tünetek. A klinikai gyakorlatban nehéz elkülöníteni mindezeket a daganat direkt manifesztációtól (pl. csontmetasztázisok tüneteitől, a daganatos betegség csontokra, ízületekre vagy lágyrészekre való ráterjedése okozta panaszoktól). A paraneoplasiás tünetek klinikai jelentősége nagy, mert a betegek életminőségét vagy akár életkilátásait nagyban befolyásolhatják. A daganat diagnózisát megelőzhetik és felhívhatják a figyelmet malignus betegség jelentkezésére. Az idős kor, súlyos, gyorsan progrediáló izomgyengeség, kiterjedt bőrtünetek, súlyos légzési panaszok mindig felvetik a DM mögött daganat jelenlétét. Fontos kiemelni, hogy bizonyos esetekben a pontosan karakterizált paraneoplasiás tünetek utalhatnak a daganat lokalizációjára és jellegére is: HOA esetében főleg tüdő daganatra gondolunk, vasculitisek esetében myelodysplasiás szindróma, lymphoproliferatív kórképek után kutatunk, míg DM esetében gasztrointesztinális tumorok szűrése javasolt, panniculitis esetén pancreascarcinoma merül fel, tenyér fasciitis és polyarthrititis esetében nőgyógyászati tumor állhat a háttérben.

Ugyancsak fontos klinikai jelentőséggel bír, hogy a tünetek változása tükrözheti a daganatos betegség onkológiai terápiára adott válaszreakcióját is. A myositises/reumatológiai tünetek javulása alkalmasint a tumor jó terápiás válaszreakcióját jelentheti. A tünetek súlyosbodása esetében általában a daganatos betegség progressziójával állunk szemben;

tumorrecidiva esetén ismét jelentkezhetnek a paraneoplasztikus panaszok és a tünetek. A paraneoplasia kezelése sajnos a mindennapi gyakorlatban nagy nehézségekbe ütközik. A legtöbb esetben csak a daganat oki terápiája oldhatja meg, vagy enyhítheti a paraneoplasziás tüneteket.

Felmerülő kérdés, hogy paraneoplasia gyanúja esetében mikor szükséges daganatot keresni. Atípusos RA, PMR, időskori Raynaud tünetek esetében javasolt a daganat célirányos kivizsgálása. Nőgyógyászati rákszűrés javasolt hirtelen jelentkező kézfájdalom, gyulladásos fasciitis, ujjkontraktúrák, és arthritis esetében. DM esetében is javasoljuk a kivizsgálást, mindenekelőtt gastrointestinalis tumorok irányában. HOA jelentkezésekor ki kell zárni az intrathoracalis daganatot. Időskori osteomalacia is szükségessé teszi a tumor irányú kivizsgálást. Ha RSD szindróma tünetei jelentkeznek, abban az esetben kell tumor után kutatni, ha nem explorálható trauma, stroke, myocardialis infarktus az anamnézisben, valamint a tünetek nem reagálnak a szokásos kezelésekre. Vasculitis esetében, ha az eredete nem kellően tisztázott, nincs interkurrens fertőzés vagy poliszisztémás autoimmun megbetegedés jelen, nincs szó gyógyszer mellékhatásról, vagy ha a vasculitis nem reagál a megszokott módon az alkalmazott szteroid vagy egyéb immunszuppresszív terápiára, daganat jelenlétére kell gondolni.

ÖSSZEFOGLALÁS

Megállapítások, új eredmények:

1. A tumoros myositises betegek idősebbek a primer myositisekhez képest. A primer myositisekre jellemző női dominancia mértéke csökkent.
2. A vizsgálatok alapján kimutattam, hogy az időbeni megoszlást figyelembe véve a myositises betegek 64%-ában a két betegség (tumor és myositis) egy éven belül jelentkezett, emiatt fontos a myositises betegek tumor irányú kivizsgálása a myositis diagnózisának felállításakor, amit később ismételni kell, nagyobb odafigyeléssel az első 3 évben. Megállapítottam, hogy a tumorok és myositis asszociációjának rizikója még 3 évig fennállhat, sok esetben a daganat tüneteit észleljük először, ennek rizikója legnagyobb a myositist megelőző 2 évben.
3. Az elemzéseim alapján megállapítható, hogy a DM esetében a leggyakoribb asszociált daganat az emlő, tüdő és gastrointestinalis tumorok voltak, a leggyakoribb szövettani altípus az adenocarcinoma.
4. Felhívtam a figyelmet arra, hogy a klinikai tünetek tanulmányozása során szembevető a TTM esetekben a súlyosabb bőrtünetek jelenléte, gyakori az ulceratio és bőrviszketés. Az izomgyengeség mindkét csoportban kifejezett, de a TTM csoportban distalis típusú izomgyengeség is megjelenik, és gyakoribb a mozgásképtelenség, és súlyos a légzőizmok érintettsége. Kevésbé találkozunk arthritis, arthralgia, Raynaud-szindróma, láz, cardiális manifestatio és ILD tüneteivel a primer myositishez viszonyítva.
5. A laboratóriumi vizsgálatok elemzése során kimutattam, hogy A CK és LDH emelkedés a myositis aktív szakaszában kevésbé markáns a tumor asszociált esetekben. A CK és

LDH értékek 1 hónappal a daganat sikeres műtétje után szignifikáns csökkenést mutatnak, ami igazolása a paraneoplasziás eredetnek. Az immunszerológiai eltéréseket és myositis specifikus antitesteket főleg a primer myositises esetekben tudtuk kimutatni. Eredményeim alapján a tumor markerek nem használhatóak occult tumorok szűrésére.

6. Megállapítottuk a genetikai vizsgálatokkal, hogy a HLA DRB1*0301 és 01 allélok védő hatásúak, valamint a HLA DQB1*03 gén dominanciája mutatható ki a tumorról társult esetekben. Az össz myositises populációban pedig a DQA1 *01 és *05 gének dominanciáját találtuk.
7. A terápiás sajátosságok elemzése során felhívtam a figyelmet arra, hogy a myositissel társult tumorok esetében gyakrabban volt szükség a steroid használata után illetve már elsővonalon agresszív terápia alkalmazására, immunszuppresszív szerek, IVIG, plazmaferesis adására. A tumorok időbeni felfedezése elsőrendű feladat, a betegek 78% részesült célzott onkológiai kezeléseketben, sikeres műtéten estek át, sugárterápiát, kemoterápiát kaptak, ami sok esetben vezetett a myositises tünetek gyógyulásához.
8. Igazoltam azt, hogy a TTM betegeink túlélése rosszabb a primer esetekhez viszonyítva, de sokkal jobbnak bizonyult az irodalomban közöltekhez képest, aminek magyarázata a myositisek centrumban történő szakszerű ellátása, valamint a tumorok mielőbbi felismerése és irányítása onkológiai centrumokba.
9. Az irodalomban megjelent adatok alapján osztályoztam a mozgásszervi tünetek formájában megjelenő paraneoplasziás szindrómákat, kiemeltem azokat a tünetcsoportokat amelyek felhívják a figyelmet occult tumor jelenlétére, amely esetekben javasolt a tumor irányú kivizsgálás.

Az értekezés témakörében készült saját közlemények jegyzéke

1. Ponyi A, Constantin T, Garami M, **Andras Cs**, Tallai B, Vancsa A, Gergely L, Danko K: Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann NY Acc. 2005; 1051: 64-71. IF 1,971
2. Tallai B, Flasko T, Toth Gy, Ponyi A, **Andras Cs**, Toth Cs, Danko K: Prostate cancer underlying acut, definitive dermatomyositis: succesful treatment with radical perineal prostatectomy. Clin Rheumatol. 2006; 25: 119-20. IF 1,261
3. **Andras Cs**, Csiki Z, Ponyi A, Illes A, Danko K: Paraneoplastic rheumatic syndromes. Rheumatol Int. 2006; 26: 376-82. IF 1,477
4. **András Cs**, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Illés Á, Szegedi Gy, Dankó K: Myositisek daganattal történő társulása. Magyar Onkol. 2002; 46: 253-9.
5. **András Cs**, Szántó J, Szekanecz Z, Csiki Z, Illés Á, Szekanecz É, Dankó K: Mozgásszervi paraneoplasziás szindrómák. Magyar Immunol. 2006; 5: 4-11.
6. **András Cs**, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szodoray P, Szekanecz É, Dankó K: Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21 year retrospective study. Journal of reumatology. 2007, közlésre elfogadva. IF 2,86

A témában megjelent, a Ph.D.-ben nem felhasznált cikkek

7. Csiki Z, Garai I, Varga J, Szucs G, Galajda Z, **Andras Cs**, Galuska L, Zeher M: Microcirculation of the fingers in Raynaud's syndrome ^{99m}Tc-DTPA imaging. Nuklearmedizin 2005; 44: 29-32. IF 2,980
8. Csiki Z, Gál I, Szűcs G, **András Cs**, Szegedi Gy: Észrevételeink a Raynaud szindrómáról lézer Doppler mérésekkel szerzett tapasztalatok alapján. Orv Hetil. 1999; 140: 2285-8.

9. Csiki Z, Garai I, Szabó N, Varga J, Galuska L, **András Cs**, Zeher M: A Raynaud jelenség időskori sajátosságai. Allergol Klin Immunol. 2005; 8: 3-8.
10. Csiki Z, Galuska L, Garai I, Szabó N, Varga J, **Andras Cs**, Zeher M: Raynaud's syndrome. Comparison of late and early onset forms using hand perfusion scintigraphy. Rheumatol Intern. 2006; 26: 1014-8. IF 1,477
11. Szekanecz E, **András Cs**, Sándor Zs, Antal-Szalmás P, Szántó J, Tamási L, Kiss E, Szekanecz Z: Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2006; 6: 42-7. IF: 3,091
12. 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: 10-5.

Egyéb közlemények jegyzéke

13. Csiki Z, Czirják L, Moller KO, Nagy T, **Andras Cs**, Szegedi Gy: Cutaneous microcirculation in hypoxaemic patients suffering from severe cardiopulmonary disease. A Laser doppler study. Medical & Biological Engineering & Computing. 1996; 34: S1. 295-6. IF: 0,535
14. Illes A, Biro E, Miltenyi Zs, Keresztes K, Varoczy L, **Andras Cs**, Sipka S, Bako Gy: Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin Disease. Acta Haematol. 2003; 109: 11-7. IF 1,874
15. Szanto J, **Andras Cs**: Secretory breast cancer in a 7,5 year old boy. Breast 2004; 13: 439-42. IF 0,700

16. Csiki Z, Gál I, **András Cs**, Szomják E, Bedő Z: Intermittáló transzdermális nitrát kezelés mellett alkalmazott szublingvális nitrát perifériás érhatásának monitorozása. Érbetegségek 1999; 3: 81-5.
17. Mózes P, Szűcs Zs, Judit J, **András Cs**: Májtumoros betegek transarteriális kemoembolizációjával szerzett tapasztalataink. Magyar Radiológia, 1999; 73: 35-40.
18. Szántó J, **András Cs**, Szakonyi Sz, Dezső B, Galuska L: Az áttétet adó ismeretlen primer daganatok jellegzetességei. Orvostudományok 2000; 1-2: 15-21.
19. **András Cs**, Szűcs Zs, Csiki Z, Gál I, Takács I, Sáy P, Péter M: Primer és szecunder májdaganatos betegek lipiodolos kemoembolizációjával végzett helyi kezelésének klinikai értékelése. Orv hetil. 2000; 141: 1773-7.
20. Csiki Z, Gál I, Garai I, Szomják E, **András Cs**, Galuska L, Szegedi Gy: Infrahang szöveti mikrocirkulációra gyakorolt hatása alsóvégtagi arteriosclerosisos betegeken. Érbetegségek. 2000; 7: 61-7.
21. **Andras Cs**, Csiki Z, Gal I, Takacs I, Antal L, Szegedi Gy: Retrospective evaluation of 5-fluorouracyl-interferon-alfa treatment of advanced colorectal Cancer patients. POR 2000; 6: 175-8.
22. **András Cs**, Szántó J: A colorectalis daganatok gyógyszeres kezelése. Hippocrates 2001; 3: 238-41.
23. Illés Á, Gergely L, **András Cs**, Miltényi Zs, Szegedi Gy: Hodgkin kóros betegek hypothyreosisa. Magyar Onkol. 2001; 45: 411-5.
24. Jermendy Gy, és a "Szemi-intenzív inzulinterápia munkacsoport" tagjai: A szemi-intenzív inzulinterápia munkacsoport tagjai: Szemi-intenzív inzulinkezeléssel szerzett tapasztalatok 2-es típusú cukorbetegségben. Diabetológia Hungarica 2001; 9: 125-30.

25. **András Cs**, Szántó J: Docetaxel (Taxotere) az emlőrák neoadjuváns kezelésében. POR 2002; S2: 11-4.
26. Keresztes K, Miltényi Zs, **András Cs**, Illés Á: Második malignus tumor gondozott Hodgkin kóros betegeinknél. Magyar Onkol. 2002; 46: 247-51.
27. Péter M, Tóth J, Péter M, Sáy P, **András Cs**: A máj rosszindulatú daganatainak kezelése rádiófrekvenciás tumorablatióval (RFA). Orv Hetil. 2002; 143: 2229-34.
Markusowszky Lajos díj
28. Szántó J, **András Cs**: A rosszindulatú betegségek gyógyszeres kezelésének mellékhatásai. Orvostudományok 2002; 4: 239-312.
29. **András Cs**, Illés Á, Szántó J: Biszfoszfonátok a daganatok prevenciójában. MBA 2003; 16: 29-34.
30. Farczádi E., **András Cs**, Szántó J: Személyre szabott kezelési lehetőségek előrehaladott vastagbél és végbél daganatok esetében. Eur J Gastroenterol and Hepatol magyar kiadás 2004; 8: 205-9.
31. Árkosi P, Sasy SL, Enyedi A, Szántó J, **András Cs**, Sáy P: Inoperábilis pancreas – carcinoma neoadjuváns kemoterápiát követő kuratív sebészetének korai tapasztalatai. Magy Seb. 2005; 58: 29-33.
32. Szántó J, **András Cs**, Péter-szarka Gy, Tóth J, Szekanecz É: Beldaganatok adjuváns kezelése. Orvostovábbképző Szemle 2005; 87: 12-7.
33. Szekanecz É, **András Cs**, Kiss E, Tamási L, Szántó J, Szekanecz Z: Reumatológiai paraneoplasziás szindrómák. LAM 2006; 16: 749-56.
34. **András Cs**: A colorectalis daganatok korszerű kezelése. Jelen és jövő. Orv Hetil. 2006; 147: 9, 13-8.

35. Tsakiris I, Soos Gy, Nemes Z, Sz.Kiss S., **Andras Cs**, Szanto J, Dezso B. The presence of carboxypeptidase-M in tumor cells signifies epidermal growth factor receptor expression in lung adenocarcinomas. J Cancer Res Clin Oncol. 2007.aug. közlésre elfogadva. IF 2,469

Könyvrészlet

András Cs, Bartha I: Colorectalis daganatok kezelése. Klinikai Onkológia a gyakorlatban. Szerk: Szántó J. Medicina, Budapest 2005; 210-230.

Pályamunka

A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság kutatási pályázatának nyertese: 2004-2006

A pályázat címe: Hisztopatológiai és molekuláris patológiai prognosztikai faktorok vizsgálata colorectalis carcinomában, az adjuváns terápia individualizálása szempontjából

Az értekezés témakörében elhangzott előadások és idézhető absztraktok

1. **András Cs**, Dankó K: Daganattal társuló Myositisek. Magyar Onkológia 1999; 43:4: Poszter díj
2. Szekanecz E, **Andras Cs**, Sandor Z, Antal-Szalmas P, Szanto J, Tamasi L, Kiss E, Szekanecz Z: Malignancies and tumor antigens in rheumatic diseases. 6th Central European Congress of Rheumatology, Zdravniski Vestnik 2006; 75 SI 1: 69.
3. Ponyi A, **Andras Cs**, Vancsa A, Gergely L, Constantin T, Danko K: Cancer associated myositis: Clinical features and prognostic signes. Autoimmun rev. 2004: 3 S2: 76.

4. Ponyi A, **András Cs**, Tállai B, Gergely L, Constantin T, Dankó K: Tumorhoz társuló myositis klinikai és immunológiai jellegzetességei 2006 Debrecen, Magyar Rheumatológusok egyesülete vándorgyűlése. Magyar reumatológia. 2006, 45 S
5. **András Cs**, Szántó J, Szekanecz É, Dankó K: Reumatológiai paraneopláziák. Hogyan befolyásolják a myositisek a daganatos betegség klinikai lefolyását és a terápiát? MKOT kongresszusa. 2006. Magyar onkológia 2006; 50 3S: 48.

Közlemények száma:	35	(angol nyelvű: 11)
Első, utolsó szerzős:	14	(angol nyelvű: 4)
Könyvrészlet:	1	
Impakt faktor:	20,695	
Citációs index (független):	15	