

# Onkoreumatológia: a daganatos és mozgásszervi kórképek összefüggései

Szekanecz Zoltán dr.<sup>1</sup> ■ Gomez Izabella dr.<sup>1,7</sup> ■ Soós Boglárka dr.<sup>1</sup>  
 Bodoki Levente dr.<sup>1</sup> ■ Szamosi Szilvia dr.<sup>1</sup> ■ András Csilla dr.<sup>4</sup>  
 Juhász Balázs dr.<sup>4</sup> ■ Váróczy László dr.<sup>2</sup> ■ Antal-Szalmás Péter dr.<sup>5</sup>  
 Szodoray Péter dr.<sup>3,10</sup> ■ Bittner Nóra dr.<sup>6</sup> ■ Árkosy Péte dr.<sup>4</sup>  
 Illés Árpád dr.<sup>2</sup> ■ Szűcs Gabriella dr.<sup>1</sup> ■ Dankó Katalin dr.<sup>3</sup>  
 Bender Tamás dr.<sup>8</sup> ■ Tamási László dr.<sup>9</sup> ■ Szekanecz Éva dr.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

<sup>4</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

<sup>5</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

<sup>6</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

<sup>7</sup>Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

<sup>8</sup>Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

<sup>9</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Szent Ferenc Tagkórház, Reumatológiai Osztály, Miskolc

<sup>10</sup>Institute of Immunology, Rikshospitalet, Oslo University Hospital, Oslo, Norvégia

Az onkoreumatológia a daganatképződés és a reumatológiai kórképek kapcsolatát jelenti. Számos összefüggés van a két orvosi szakterület között. Ezek egy része a reumatológiai kórképben szenvedő betegen jelentkező daganatokat, a másik fele pedig a daganatos betegen fellépő mozgásszervi jelenségeket foglalja magában. Az előbbi csoport keretében a reumatológiai betegségekben jelentkező szekunder tumorokat, a tumorasszociált antigének reumatológiai szerepét, a mozgásszervi betegségek kezelésére használt hagyományos és célzott terápiák esetleges onkogenitását és a korábban vagy jelenleg daganatos, mozgásszervi betegek fizioterápiáját tárgyaljuk. A másik nagy csoport magában foglalja a paraneoplasziás szindrómákat, az onkológiai kezelések (kemoterápia és immunterápia) lehetséges autoimmun-reumatológiai mellékhatásait, a hormondeprivációs kezelés csonthatásait és a mozgásszervrendszer primer és szekunder daganatait.

Orv Hetil. 2020; 161(28): 1151–1165.

**Kulcsszavak:** onkoreumatológia, mozgásszervi betegségek, daganatok, szekunder daganatképződés, carcinogenitas, célzott terápia, immuncheckpointgátlók, sarcomák

## Oncorheumatology: relationship between malignancies and musculoskeletal diseases

Oncorheumatology is the meeting point of tumour formation and rheumatic diseases. Multiple interactions exist between these two medical specialties. One major field is the topic of malignancies associated with rheumatic diseases, while the other topic covers the development of musculoskeletal disease in cancer patients. In the first group, secondary malignancies associated with rheumatic diseases, role of tumour-associated antigens in rheumatology, the possible carcinogenicity of conventional and targeted antirheumatic drugs and physical therapy of rheumatic patients with recent or current cancer will be discussed. The second large topic includes paraneoplastic syndromes, autoimmune-rheumatic side effects of oncotherapies (chemotherapy and immunotherapy), effects of hormone-deprivation therapies on bone and primary and secondary malignancies of the musculoskeletal system.

**Keywords:** oncorheumatology, musculoskeletal diseases, tumours, secondary tumour development, carcinogenicity, targeted therapy, immune-checkpoint inhibition, sarcomas

Szekanecz Z, Gomez I, Soós B, Bodoki L, Szamosi Sz, András Cs, Juhász B, Váróczy L, Antal-Szalmás P, Szodoray P, Bittner N, Árkosy P, Illés Á, Szűcs G, Dankó K, Bender T, Tamási L, Szekanecz É. [Oncorheumatology: relationship between malignancies and musculoskeletal diseases]. *Orv Hetil.* 2020; 161(28): 1151–1165.

(Beérkezett: 2020. március 22.; elfogadva: 2020. április 6.)

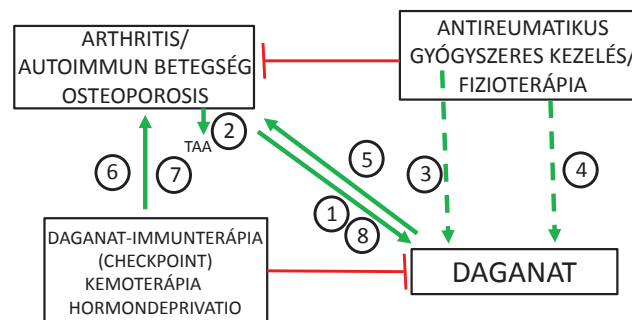
**Rövidítések**

5-FU =5-fluorouracil; ALPS = autoimmun lymphoproliferatív szindróma; APC = (antigen-presenting cell) antigénprezentáló sejt; APRIL = (A Proliferation Inducing Ligand) proliferációt indukáló ligand; APS = (antiphospholipid syndrome) antifoszfolipid-szindróma; AT = ataxia teleangiectasia; AZA = azatioprin; BAFF = (B cell activating factor) B-sejt-aktiváló faktor; bDMARD = biológiai terápia; betegséglefolyást módosító reumaellenes szer; BMP = (bone morphogenetic protein) csont morfogenetikus fehérje; BRAF = (rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B) a rapidan gyorsuló fibrosarcoma B-izofarmája; CAM = (cancer-associated myositis) daganatokhoz társuló myositis; CAPS = (catastrophic APS) katasztrofális APS; CEA = carcinoembryonalis antigén; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CRP = C-reaktív protein; CTLA = citotikus-T-lymphocyt-antigén; CYC = ciklofoszfamid; CsA = ciklosporin A; csDMARD = (conventional synthetic DMARD) konvencionális szintetikus (bázis)terápia (metotrexát, ciklofoszfamid, azatioprin); DC = (dendritic cell) dendritikus sejt; DEXA = (dual-energy X-ray absorptiometry) kettős energiájú röntgensugár-elnyelés mérése; DM = dermatomyositis; DMARD = (disease-modifying antirheumatic drug) betegséglefolyást módosító reumaellenes szer; DNS = dezoxiribonukleinsav; EBV = Epstein-Barr-vírus; FGF23 = (fibroblast growth factor-23) fibroblastnövekedési faktor-23; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfelzabadító hormon; HCL = (hairy cell leukemia) hajjas sejt leukæmia; HIF1 $\alpha$  = hypoxiaindukált faktor-1-alfa; HK = Hodgkin-kór; HOA = hypertrophiás osteoarthropathia; IGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési faktor; IIM = idiopathic inflammatory myositis; IL = interleukin; JAK = (Janus kinase) Janus-kináz; JIA = juvenilis idiopathiás arthritis; MDS = myelodysplasiás szindróma; MDSC = (myeloid-derived suppressor cells) myeloid eredetű szuppresszor sejtek; MEK = MAPK/ERK kináz; MHC = (major histocompatibility complex) major hisztokompatibilitási komplex; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősejtekben; MTX = metotrexát; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; NSAID = (nonsteroidal antiinflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; OPG = osteoprotegerin; PDI = (programmed death 1) programozott halál-1; PDGF = (platelet derived growth factor) thrombocytæredetű növekedési faktor; PDL1 = (programmed death ligand 1) programozott halál ligandum-1; PID = primer immundeficiencia; PMR = polymyalgia rheumatica; RA = rheumatoid arthritis; RR = daganatrizikó; RS3PE = (relapsing seronegative symmetric synovitis with pitting edema) relabáló szeronegatív szimmetrikus synovitis ödémával; SCID = (severe combined immunodeficiency) súlyos kombinált immunhiány; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SLEDAI = (systemic lupus erythematosus disease activity

index) a szisztémás lupus erythematosus betegség aktivitási indexe; SS = Sjögren-szindróma; SSc = szisztémás sclerosis; sTAA = szolúbilis TAA; STAT3 = (signal transducer and activator of transcription 3) transzkripció szignálátvivő és aktiváló molekula-3; TAA = tumorasszociált antigén; TENS = (transcutaneous electric nerve stimulation) transzkután elektromos idegstimuláció; TGF $\beta$  = (transforming growth factor beta) transzfórmáló növekedési faktor-béta; TGF1 = transzkripció intermedier faktor-1; TNF $\alpha$  = (tumor necrosis factor-alpha) tumornekrózisfaktor-alfa; T<sub>REG</sub> = regulatorikus T-sejt; tsDMARD = (targeted synthetic DMARD) célzott terápia; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

**Mi az onkoreumatológia?**

A medicinára és az azzal kapcsolatos ismeretekre egyre inkább a multidiszciplináris jelleg jellemző. Mindez kiemelten vonatkozik a reumatológiára és az onkológiára. Ennek fontos szerepe lehet a közös patogenetikai útvonalak megértése, a differenciáldiagnosztika, a konzíliumkérés (teammunka) és a sok esetben a több betegségre egyaránt ható terápiás stratégiák vonatkozásában is (1. ábra) [1–3].



**1. ábra** Az onkoreumatológia összefüggései. Az ábrán zölddel a pozitív (serkentő), pirossal a gátló folyamatok látszanak. A reumatológiai kórképekhez szekunder tumorok társulhatnak (1). A gyulladáscsökkentő kórképek is kísérheti az adhezív tulajdonságú tumorasszociált antigének (TAA) fokozott termelődése (2). A reumatológiában főleg korábban alkalmazott gyógyszeres (3) és nem gyógyszeres kezelés (fizioterápia) (4) esetében felmerül a carcinogenitás és a daganat relapsusa, ami miatt óvatosság indokolt. A malignus daganat és az általa termelt mediátorok paraneoplasiás szindrómát okozhatnak (5). A daganat-immunterápia és a kemoterápia autoimmun jelenségeket (6), a hormoneprivatív kezelések pedig osteoporosist okozhat (7). Végül fontosak a mozgásszervrendszer (támasztószövet) primer és szekunder daganatai is (8).

1. táblázat | Az onkoreumatológia pillérei

<p>REUMATOLÓGIAI BETEGSÉG → DAGANAT</p> <p>Szekunder malignitások reumatológiai kórképekben Szolubilis tumorantigének reumatológiai betegségekben Daganatképződés/daganatrelapsus reumatológiai gyógyszeres terápia mellett Nem gyógyszeres kezelés (fizioterápia) mozgásszervi, daganatos betegben</p>
<p>DAGANAT → REUMATOLÓGIAI BETEGSÉG</p> <p>Paraneoplasziás szindrómák Autoimmun/reumatológiai kórképek onkoterápia mellett Osteoporosis hormoneprivatívus kezelés mellett A mozgásszervrendszer tumorai</p>

A magyarázatot lásd a szövegben

Az onkoreumatológia a daganatképződés és a mozgásszervi kórképek találkozását jelenti. Mint látni fogjuk, számos kapcsolódási pont van a két orvosi szakterület között (1. ábra, 1. táblázat). Patogenetikai szempontból több kapcsolódási pont immunológiai mechanizmusokon alapul, így az onkoreumatológia szorosan összefügg az immunonkológiával. Ha e szempontokat megpróbáljuk felosztani, a témák egy része a reumatológiai kórképekben szenvedő betegben jelentkező daganatokat, a másik fele pedig a daganatos betegben fellépő mozgásszervi jelenségeket jelenti. Ebben az összefoglalóban, a teljesség igénye nélkül, megpróbáljuk feltérképezni a főbb kapcsolódási pontokat. Itt most a legjelentősebb, mind a kutató, mind a gyakorló klinikus számára talán legfontosabb témákat érintjük. Mindegyik témáról külön terjedelmes cikket is lehetne írni (bőven elérhetők ilyenek a hazai irodalomban is [4–14]).

## Onkológiai kérdések reumatológiai betegségekben

### *Szekunder malignitások reumatológiai kórképekben*

Az utóbbi évtizedek kutatásai során derült ki, hogy a reumatológiai betegségekben krónikusan fennálló gyulladás felelős lehet rosszindulatú daganatos betegségek provokálásáért. A modern, hatékony reumatológiai/immunológiai kezelések következtében a kezelt betegek élethossza jelentősen megnyúlt, így teremtve lehetőséget egy másodlagos malignus betegség kialakulására, akár évtizedek múlva is [1–3, 6, 15–18].

Röviden, az autoantitest-termeléssel járó reumatológiai kórképekben (például rheumatóid arthritis, RA; juvenilis idiopathiás arthritis, JIA; szisztémás lupus erythematosus, SLE; szisztémás sclerososis, SSc; Sjögren-szindróma, SS; dermatomyositis, DM) a tartós B-sejt-stimuláció a betegek egy részében malignus lymphoproliferatív kórkép, leginkább non-Hodgkin-lymphoma (NHL) kialakulásához vezethet [6, 17–23]. Mindezt az

egyidejű Epstein–Barr-vírus (EBV)-fertőzés még fokozhatja [24]. Másrészt, a gyulladás által érintett célszövetekben, célszervekben gyakrabban alakulnak ki szolid tumorok [1, 4]. RA-ban a lymphomák átlagosan 12-szeres incidencianövekedése figyelhető meg. A szolid daganatok közül a tüdőrák kb. 25%-kal gyakoribb az átlagpopulációhoz képest: kialakulásában a RA patogenezisében is szerepet játszó dohányzás lényeges. Emlő- és méhnyakrák szintén gyakrabban fordul elő, viszont a colorectalis és gyomorrákok vonatkozásában – valószínűleg a gyulladásgátlók szedése miatt is – alacsonyabb a rizikó [1, 2, 6, 25]. SSc-ben a NHL kockázata a tízszeresére nőtt. A szolid tumorok szintén a gyulladás és szöveti fibrosis által leginkább érintett szervekben (tüdő, bőr, nyelőcső) jelentkeznek. Az idősebb kor, a hosszabb betegségfennállás és a tüdőfibrosis jelent komolyabb rizikót a daganatképződés vonatkozásában [1, 3, 19, 26]. DM-ben az emlő-, tüdő- és gyomorrák jelentkezik gyakrabban. Nagyon fontos, hogy a myositishez társuló szekunder daganat nem azonos a daganatokhoz társuló myositis (cancer-associated myositis, CAM) paraneoplasziás szindrómával [1, 3, 27]. SLE-ben a lymphomák, az emlőrák, a tüdőrák és a máj-epitélium rosszindulatú tumorok és bizonyos sarcomaaltípusok incidenciája egyaránt megnövekedett. A NHL kialakulásának az EBV-fertőzés, az idősebb kor és a tartósabb betegségfennállás a rizikótényezője [1, 20, 24]. SS-ben egyértelműen a lymphoproliferatív kórképek gyakoribbak. SS-ben többek között a lymphadenopathia, az elhúzódó parotitisduzzanat, a vasculitis, a veseérintettség, a fiatalabb életkor, az anaemia és a leukopenia a hajlamosító tényező [1, 17, 22]. Végül, a svéd regiszterben még biológiai terápiával nem kezelt JIA-betegekben is észlelték a malignitásrizikó 2,3-szeres fokozódását. Összesen 9000 JIA-betegből 60 rosszindulatú daganatos esetet találtak [23].

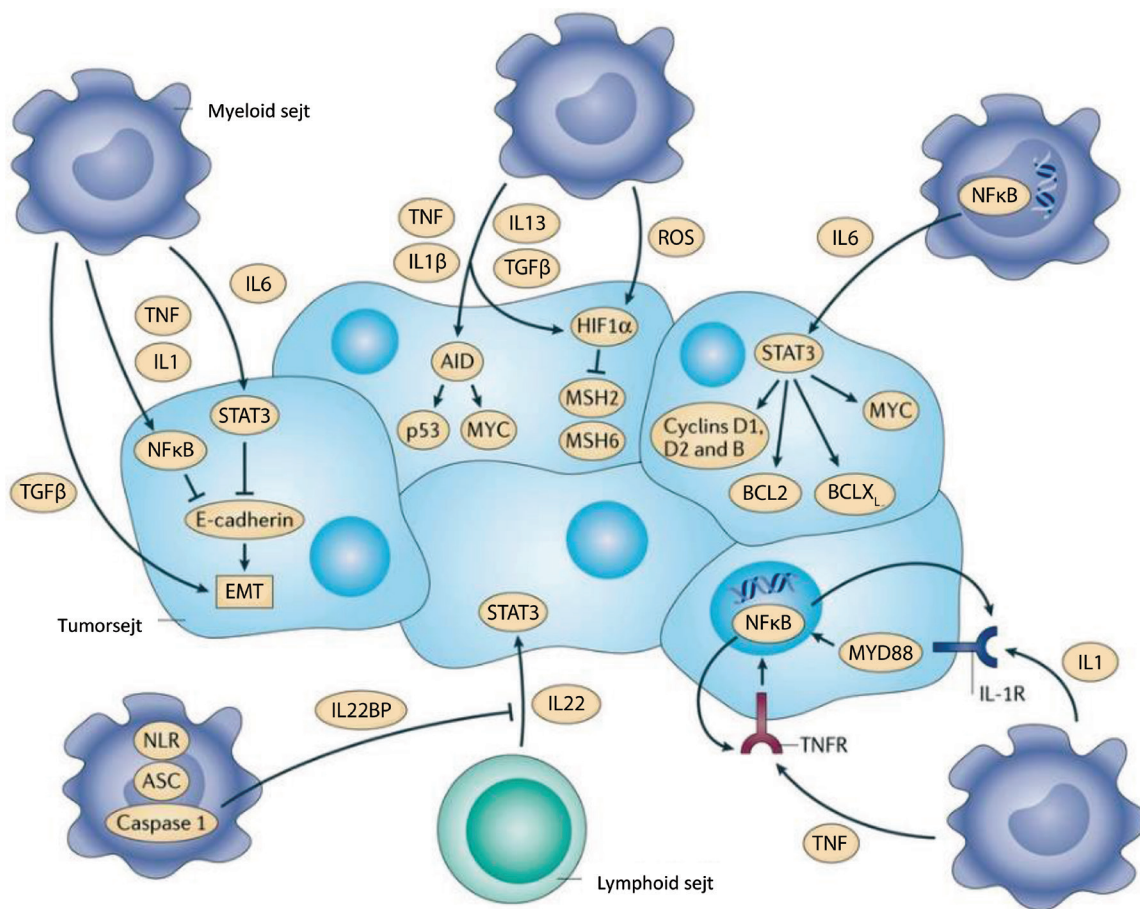
Fontos kérdés a primer immundeficienciák (PID) és a daganatok kapcsolata. A legfontosabb a defektív sejt-immunitás következtében kialakult tumor „immunosurveillance” károsodása, például a súlyos kombinált immunhiány (SCID) eseteiben, amelyekben elsősorban a lymphomák kialakulása a gyakoribb. A PID-hez társuló malignitások kialakulásában szerepe lehet bizonyos infekcióknak, onkogén vírusoknak és egyéb ágenseknek, melyek a krónikus gyulladásos állapot fenntartásával malignus transzformációt idézhetnek elő. Emellett döntő szerepe van az egyes PID-ekhez társuló genetikai mutációknak, melyek a genetikai instabilitás révén vesznek részt a tumorképződésben. A DNS-repair károsodása figyelhető meg ataxia teleangiectasiában (AT) és vagy Bloom-szindrómában, az apoptózis zavara autoimmun lymphoproliferatív szindrómában (ALPS), a sejtciklusban szereplő checkpoint kiesése porc-haj hypoplasiában. Wiskott–Aldrich-szindrómában a cytokinesis defektusa következtében genetikailag instabil tetraploid sejtek alakulnak ki. Irodalmi adatok szerint a PID-es betegek 425%-ában alakul ki malignus megbetegedés [28].

Spondylarthritisekben (SpA; spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica) a RA-val ellentétben nem észlelték az alapbetegség következtében kialakuló lymphomák vagy szolid tumorok kialakulásának fokozott rizikóját [1, 29].

Saját anyagunkban, az utolsó felmérés alkalmával, 516 RA-beteg közül 13 esetben alakult ki malignus daganat. Ebből 6 tüdőrák volt [6]. SSc-s betegek között 218 SSc-s beteg közül 11 esetben alakult ki rosszindulatú tumor, elsősorban B-NHL és tüdőrák [6]. SLE-ben 860 vizsgált betegből 37 esetben alakult ki daganat. A leggyakoribb (11 eset) az emlőrák volt. A daganatos esetek mintegy kétharmadában a betegek megelőzően carcinogen hatásáról ismert azatioprint (AZA) vagy ciklofoszfamidot (CYC) kaptak (lásd később) [20]. A katasztrofális antifoszfolipid-szindróma (CAPS) az APS súlyos, gyakran halálos variánsa. Két ilyen esetünkben endometrium- és gyomorrák mellett alakult ki CAPS [1, 30]. Végül, egy korábbi felmérésben, azt vizsgáltuk, hogy a lymphomások között milyen gyakran fordulnak elő autoimmun betegek. A 421 gondozott NHL-betegből 32-nek volt autoimmun betegsége, a leggyakrabban SS. Az 519 Hodgkin-kóros (HK) betegből 45 esetben igazolódott autoimmun háttér [21].

Ami a sejtes és molekuláris patogenezist illeti, röviden, a krónikus gyulladás genotoxicitás, kóros szöveti repair, fokozott sejtproliferációs aktivitás, tumorinvázió és metastasisképzés révén vezet daganatképződéshez és -terjedéshez (2. ábra) [15, 16]. Érdekes kérdés, hogy amikor az akut gyulladás krónikussá válik, az utóbbi miért nem a gyulladáscsökkenés irányába halad. A gyulladást kiváltó stimulusok perzisztenciája és neuroendokrin eltérések is fenntarthatják az idült gyulladást. Ezt követően pedig, többek között, a mutációk, az apoptózis defektusa, növekedési faktorok, fokozott angiogenezis, hormonális és epigenetikus (környezeti) faktorok is szerepet játszhatnak a krónikus gyulladás daganatirányú transzformációjában [16]. Direkt összefüggés van a gyulladásos aktivitás és a malignitásrizikó között [6, 31]. Szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképekben az autoantitest-perzisztenciának is komoly szerepe lehet: SSc-ben az autoantitest-szeropozitivitás kedvezőtlenebb daganattúléléssel jár együtt [19, 32].

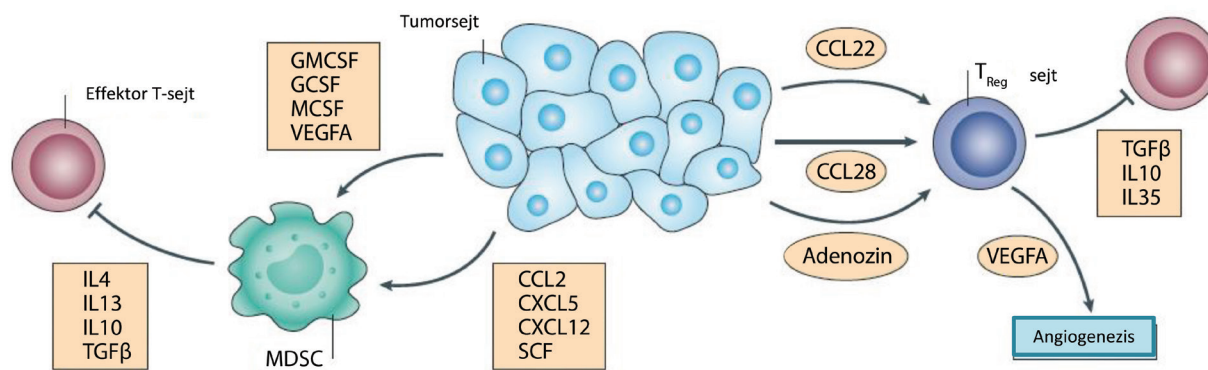
A gyulladásos sejtek közül a myeloid elemek (monocyt/macrophagok) által termelt proinflammatorikus citokinek (tumornekrózisfaktor-alfa [TNF $\alpha$ ], interleukin-1 [IL1] és IL6) gátolják az epithelsejtek érését, és serkentik az epithel-mesenchymalis átalakulást. Az utóbbit a



2. ábra

Szekunder daganatképződés reumatológiai kórképekben. Az immunsejtek által termelt mediátorok serkentik bizonyos daganatgének átíródását, és kedveznek a daganatnövekedésnek. További magyarázat a szövegben [15] alapján

IL = interleukin; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B; TGFβ = transzformáló növekedési faktor-béta; TNF = tumornekrózis-faktor



3. ábra A daganat visszahatása az immunsejtekre és a daganat körüli stromára. A tumor által termelt mediátorok befolyásolják a daganatellenes immunitást. További magyarázat a szövegben [15] alapján

IL = interleukin; TGFβ = transzformáló növekedési faktor-béta

transzformáló növekedési faktor-béta (TGFβ) közvetlenül is stimulálja. A TNFα, IL1, IL13 és TGFβ egyrészt a p53 és Myc onkogének expresszióját, másrészt a hypoxiaindukált faktor-1-alfa (HIF1α) stimulációja révén a tumor-angiogenezist serkentik. Az IL6 a STAT3 aktivációján keresztül egyéb onkogének expresszióját is növeli (2. ábra) [15, 33].

A kialakult tumorok, visszahatva, átalakítják a gyulladásos szöveti környezetet (3. ábra). Elsősorban szolúbilis növekedési faktorokat és kemoattraktánsokat termelnek, amelyek végső soron a tumorellenes T-sejtes immunreakciókat gátolják, ami kedvez a daganatnövekedésnek. A daganatellenes TH1-sejtek helyett immun-suppresszív regulatorikus T-sejtek (TREG) szaporodnak fel. A macrophagok fenotípusa a proinflammatorikus M1 felől az M2 irányába tolódik át. Emellett pedig myeloid eredetű szuppresszor sejtek (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) képződnek [15, 16, 33]. Összességében a daganatsejtek a tumorellenes gyulladásos reakció átprogramozásával visszaszorítják a daganatellenes védekezést (3. ábra) [15, 16].

Külön szólunk a „B-sejtes” betegségekben kialakuló lymphomák patogenezisééről. Az autoimmunitásból a daganat irányába történő átalakulásában genetikai tényezők (apoptózisgének, génpolimorfizmusok, MHC-allotípus, enzimdefektusok), környezeti tényezők (fertőzések, szövetsérülések, gyógyszerek, vegyszerek) és immunológiai eltérések állnak. Az utóbbiakra jellemző, hogy a szekunder immundeficiencia, a TREG-sejtek defektusa, a TH1/TH2 arány megváltozása, a citokinek túltermelődése, a kostimulációs antigének fokozott expressziója mind szerepet játszanak. Mindez például SS-ben az epithelium károsodásához (apoptózis, csökkent repair, proteolysis) vezet. A B-sejtes autoimmunitás és a lymphomák patogenezisében fontos szerepet játszik a B-sejt-aktiváló faktor (BAFF)/A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) rendszer. Ez mint checkpoint ugyancsak részt vesz a centrális és perifériás immuntoleranciában. Egyrészt csökkent működése kedvez a „B-sejtes” kórképek kialakulásának, másrészt a túlzott BAFF/APRIL ex-

presszió a poliklonális, majd monoklonális folyamatok kialakulásának. Nem véletlen, hogy a BAFF-gátló belimumab bevethető mind autoimmun kórképekben (c), mind B-sejtes lymphomákban [17, 18, 21, 22].

Mint újabban kiderült, az esetek 20%-ában a mikrobiom is szerepet játszik e folyamatokban. Humánvizsgálatok valószínűsítették a *Helicobacter pylori* mellett az *Escherichia coli*, valamint egyes *Fusobacterium*- és *Bacteroides*-fajok szerepét a gyulladásos bélbetegséghez kapcsolódó vastagbélrák patogenezisében. Valószínűleg a reumatológiai kórképekben is hasonló folyamatok játszódnak le [34].

### Szolúbilis tumorantigének reumatológiai betegségekben

A napi laboratóriumi diagnosztikában is használatos c jelennek meg a betegek vérében, ami a diagnosztika alapját képezi.

Néhány évtizeddel ezelőtt kiderült, hogy a TAA-k a tumorsejtek mellett gyulladásos leukocyták felszínén is megjelenhetnek. Magunk elsők között mutattuk ki a c-k magasabb vérszintet mutathatnak bizonyos gyulladásos, autoimmun megbetegedésekben [3].

Korábbi kutatásaink során több TAA sűrűségét határoztuk meg RA-ban, SSc-ben és SLE-ben. Több RA-betegben volt kórosan emelkedett CA125, CA19-9 és CA15-3 a kontrollokkal összevetve. Több SSc- és SLE-betegnél volt abnormisan magas a CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 vagy CA15-3 értéke a kontrollokhoz képest. SSc-ben több sTAA korrelált a veseérintettséggel, arthritisszel és a CRP-vel, míg SLE-ben a sTAA-szintek korreláltak a központi idegrendszeri manifesztációval és a SLEDAI indexszel [3].

A napi gyakorlat számára az a tanulság, hogy autoimmun-gyulladásos reumatológiai betegekben a sTAA vérszintjének mérését nagy óvatossággal kell végezni és értékelni. Minimális TAA-emelkedés lehet a gyulladásos alapbetegség következménye [3]!

### *Daganatképződés/daganatrelopsus reumatológiai gyógyszeres terápia mellett*

A kérdés az, hogy a tirozin-kináz-gátlók fokozzák-e a daganatrizikót [1, 35]. A kérdést komplikálja, hogy – mint láttuk – a szisztémás gyulladás önmagában is teret enged a tumorképződésnek [1, 31], így nem egyértelmű, hogy végső soron a kialakult daganatért az alapbetegség vagy az alkalmazott kezelés tehető-e felelőssé. Ezt a kérdést a nagy regiszterekben végzett sorozatos elemzések válaszolhatják meg, melyek során időben összevetik az évtizedekkel ezelőtti adatokat a mostaniakkal [1, 31, 35–37].

CYC-ot, AZA-t és ciklosporin A-t (CsA) arthritisekben ma már csak nagyon ritkán, inkább szisztémás vasculitisekben, SSc-ben, SLE-ben, IIM-ben használnak. Az Egyesült Királyság nagy regiszterében végzett többszörös regressziós analízis alapján az AZA, CYC vagy CsA szedése esetén a daganatrizikó (RR) 1,63 (95% CI: 1,05–2,52) volt [35, 36].

A reumatológiában legszélesebb körben alkalmazott csDMARD a kis dózisu metotrexát (MTX), mely irodalmi áttekintés alapján nem emeli a malignitások kialakulásának rizikóját [1, 35]. Korábban, a biológiai terápia bevezetése (2016) előtt növekedni látszott MTX-terápia mellett egyes rosszindulatú hematológiai kórképek incidenciája, de ma már valószínűsíthető, hogy ez az EBV-pozitivitással magyarázható inkább, mintsem a MTX adásával [1, 35].

A biológiai terápia (bDMARD) esetében van különös jelentősége annak, hogy a felmérést mikor végezték. Az első nagy, 2006-ban végzett svéd felmérésben, összesen hét, 2000 és 2004 közötti vizsgálat metaanalízise szerint az RR 3,29 (95% CI: 1,19–9,08) volt, vagyis a biológiai terápia összességében háromszoros rizikót jelentett [31]. Tudni kell azonban, hogy hazánkban is csak azokban az években kezdték el adni a bDMARD-okat. Ebben az időben még nem a korai, hanem a hosszú betegség-fennállású, más gyógyszerekre refrakter betegek kaptak bDMARD-kezelést, akik amúgy is esendőbbek voltak daganat szempontjából [31]. Ahogy az időben haladva újabb és újabb felmérések kerültek napvilágra, úgy csökkent, majd tűnt el a daganatrizikó-emelkedés [1, 35]. 2017-ben a svéd regiszterben és több más tanulmányban már az akkor elérhető összes bDMARD-ról (öt TNF-gátló, rituximab, tocilizumab, abatacept) szolgáltatott adatokat. Összességében egyik bDMARD esetében sem tapasztaltak emelkedett daganatrizikót (első szolid vagy lymphoproliferatív daganat) [36]. Időben ezután jelentek meg a célzott szintetikus tsDMARD-ok, először a Janus-kináz (JAK)-gátló tofacitinib és baricitinib. A daganatrizikó a fázis III. vizsgálati programot és a posztmarketingadatokat figyelembe véve egyik JAK-gátló esetében sem volt magasabb a bDMARD-okhoz képest [37].

Összességében tehát, a régebbi típusú csDMARD-szerekkel (AZA, CYC, CsA) ellentétben sem a MTX, sem a bDMARD és a tsDMARD célzott terápia a mostani időkben nem emelik a daganatrizikót, sem az új tumorképződés megjelenését, sem a relapsust [1, 35–38].

### *Nem gyógyszeres kezelés (fizioterápia) mozgásszervi, daganatos betegeknél*

A fizioterápia, elsődlegesen a gyógytorna lényegében hivatkozhat két nagy tématerületünk között. Ez esetben ugyanis egyrészt az a kérdés, hogy a reumatológiai beteg kaphat-e fizioterápiát, ha daganata is van/volt, és ez mennyire lehet veszélyes a daganatképződés szempontjából. Másrészt a fizioterápia a daganatos betegség szempontjából is kedvező hatású lehet [14, 39]. Az utóbbi 10–20 évben, a daganatos anamnézis abszolút kontraindikációt jelentett fizioterápiás rehabilitáció szempontjából. Ez a szemlélet, mint látni fogjuk, alapvetően megváltozott [14, 39].

A daganatos betegek fizioterápiájának kérdéskörét egyszerűbb megválaszolni. Összesen 34 nagy tanulmány metaanalízise alapján a gyógytorna jelentősen javítja a daganatos betegek fizikai funkcióját és életminőségét [39].

Amennyiben a mozgásszervi alapbetegség kezelése az elsődleges az egyébként daganatos vagy daganaton átvesztett betegeknél, a kezelés egyéni mérlegelést igényel. Minden esetben mérlegelni kell az egyéni haszon/kockázat arányt. Az e témában végzett klinikai kutatások értéke igen eltérő. A legmagasabb evidenciával a gyógytorna tárgykörében közölt vizsgálatok bírnak. Elsősorban az aerob mozgásformák javasoltak a betegek számára, melyek különböző kóros állapotok (például a fájdalomból eredő hangulatzavarok, krónikus fáradtság-szindróma, alvászavar stb.) mérséklésén, valamint az általános izomerő és kondíció fokozódása révén javítják az életminőséget. Az egyéb fizioterápiás modalitások közül bizonyos masszázskézelések (például emlőrákosok nyirok-masszázsja) és elektromos kezelések (például TENS) vonatkozásában megengedőbbek a vélemények, bár magas evidenciájú vizsgálatok e témában sem érhetőek el. Emlőrákos betegek műtét utáni rehabilitációjában a hidrotéripia igen hatékony és biztonságos volt. Szigorúbbak a feltételek a balneoterápiát, az ingeráram-kezeléseket és az ultrahang-terápiát illetően. Természetesen az ingeráram-kezelés fontos lehet a legyengült izomzat kezelésére, a balneoterápiát pedig egyre többet alkalmaznak az onkológiai rehabilitációban. Néhány kezelés (például rövidhullám-kezelés, hőterápia, illetve galvánáram-kezelés) daganatos alapbetegség esetén ellenjavallt, mivel a tumorszövet keringését is javítva, kedvezhet a daganat szóródásának [14, 39].

A kemény evidenciák hiányában tehát minden betegnél a legfontosabb az előny/kockázat arány mérlegelése, és a társszakkák közötti szoros együttműködés [14, 39].

## Mozgásszervi jelenségek a daganatos betegen

### Paraneoplasziás szindrómák

A paraneoplasziás szindróma a daganat távoli hatása következtében alakul ki. A daganat, hasonlóan ahhoz, ahogy a gyulladáshoz viszonyul, viselkedik (lásd előbb), hormonokat, citokineket, peptideket, antitesteket termel, ami a szervezet egy másik pontján mozgásszervi tünetegyüttest vált ki. A szolúbilis mediátorok mellett sejtes reakciók (például citotoxikus T-sejtek) is kiválthatnak ilyen jelenségeket [4, 5, 40]. A paraneoplasziás mozgásszervi szindrómákra jellemző, hogy általában évekkal az onkológiai diagnózis előtt lehetnek a betegnek gondozást igénylő, lassú progressziójú, általában aszimmetrikus panaszai, melyeket antireumatikus terápia-

ával kezelnek. Némegyszer annak hatástalansága és egyéb, daganatra utaló általános tünetek (láz, fájdalom, általános és izomgyengeség, fogyás, fáradékonyság) vetik fel egyéb, esetleges malignus betegség lehetőségét a háttérben (4. és 5. ábra) [2, 4, 5, 40]. Ugyancsak fontos, hogy a paraneoplasziás jelenségek a daganat eltávolítása, remissziója esetén csillapodnak, a tumor relapsusa esetén kiújulhatnak [4, 5, 40].

A paraneoplasziákat a 4. ábrán bemutatott csoportokra oszthatjuk. A klinikai tünetcsoportok ennek megfelelően lehetnek arthritisek, szisztémás autoimmun kötőszöveti szindrómák, vasculitisek, bőr- és izombetegségek, anyagcsere-betegségek. A felsorolt paraneoplasziák nagyon hasonlítanak a megfelelő kórképre. De a „RA-like”, „lupusszerű” vagy „cancer-associated myositis” jelleg arra utal, hogy nem teljes mértékben felelnek meg a klasszikus megfelelő betegségeknek [4, 5, 40]. Röviden jelle-

**Kötőszöveti betegségek**

- Polymyositis, dermatomyositis
- Lupusszerű szindróma
- Sclerodermaszerű szindróma
- Késői megjelenésű Raynaud-szindróma

**Arthritisek**

- Hypertrophiás osteoarthritis
- Carcinoma polyarthritis (RA-szerű)
- Relabáló polychondritis
- RS3PE-szindróma
- Palmaris fasciitis és polyarthritis

**Vasculitisszindrómák**

- Atípusos polymyalgia rheumatica
- Erythema nodosum
- Cryoglobulinaemiás vasculitis

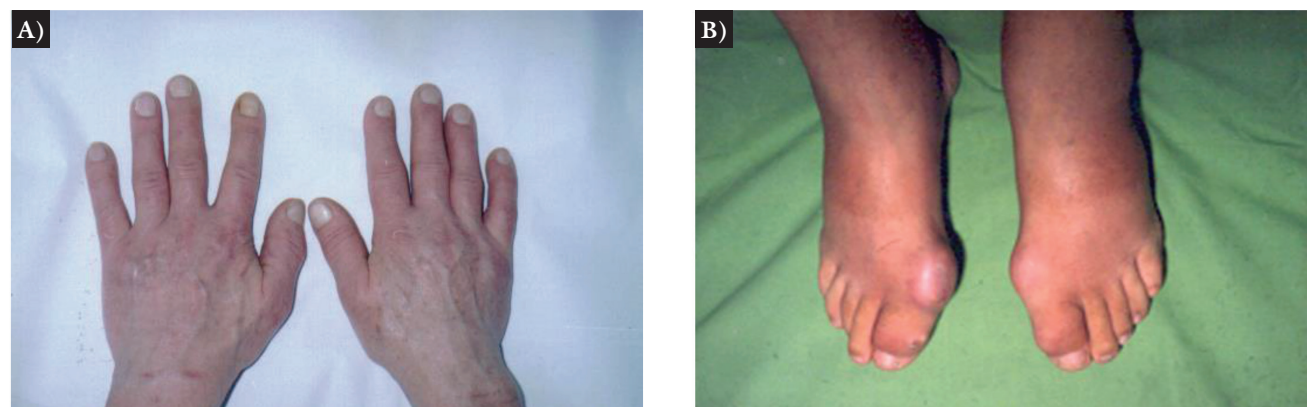
**Bőr- és izombetegségek**

- Dermatomyositis
- Lambert–Eaton-szindróma
- Palmaris fasciitis
- Panniculitis
- Eosinophil fasciitis

**Metabolikus betegségek**

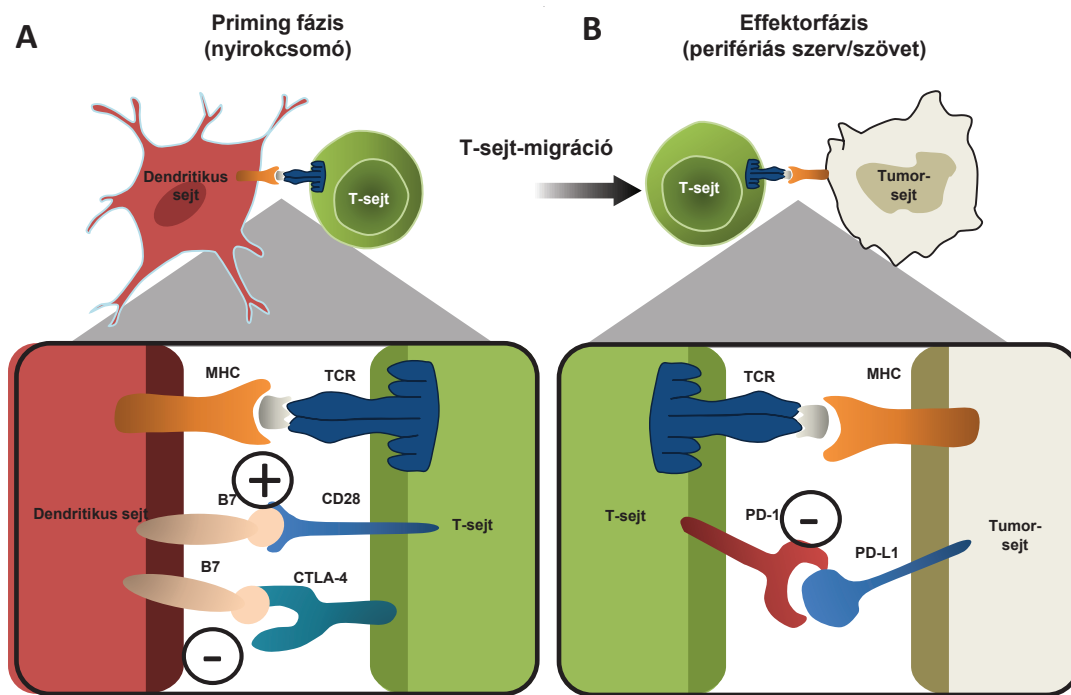
- Köszvény
- Reflex sympathetic dystrophia

4. ábra Paraneoplasziás szindrómák. Főbb csoportok és kórképek. További magyarázat a szövegben  
RA = rheumatoid arthritis; RS3PE =



5. ábra Klinikai példák paraneoplasziára. (A) Egy 49 éves nőbetegünk ductalis emlőrákja következtében kialakult RA-szerű (carcinoma) polyarthritis. (B) Egy 47 éves, végbél- és veserákban szenvedő betegünkben jelentkező szekunder köszvény





6. ábra

Az immuncheckpointok részvétele a daganatellenes immunitásban. (A) Az előkészítő (priming) fázisban a nyirokcsomókban a T-sejt „tanulási fázison” megy keresztül. Az antigénprezentáló dendritikus sejtek (DC) a tumorantigént bemutatják. Az ismert T-sejt-receptor–MHC kapcsolódás mellett kostimulációra is szükség van. Ha a pozitív B7–CD28 kapcsolódás alakul ki, az antigénfelismerés létrejön. A CTLA4–B7 kapcsolódás viszont koinhibíciót és következményes immuntoleranciát vált ki. (B) A „tanult” T-sejtek a perifériás (tumor)szövetbe vándorolva beindítják a tumor elleni védekezést. A PD1–PDL1 kapcsolódás azonban szintén koinhibíciót jelent, ami gyengíti a T-sejtes antitumorválaszt. Bővebb magyarázat a szövegben [41] alapján

CTLA = citotoxikus-T-lymphocyta-antigén; MHC = major hisztokompatibilitási komplex; PD1 = programozott halál-1; PDL1 = programozott halál ligandum-1; TCR = T-lymphocyták receptora

A koinhibíciót gátló, ezáltal a tumor elleni védekezést javító CTLA4, PD1 vagy PDL1 elleni monoklonális antitesteket hívjuk immuncheckpoint-inhibitoroknak (ICI) [7, 41]. A jelenleg törzskönyvezett ICI-k közé tartozik a CTLA4-gátló ipilimumab, a PD1-gátló nivolumab és pembrolizumab, valamint a PDL1-gátló atezolizumab, avelumab és durvalumab. E gyógyszerek és más daganatellenes szerekkel történő kombinációik indikációi közül kiemelendő a metastaticus melanoma és a tüdőrákok, de fejnyaki laphámrákok, máj-, vese-, húgyhólyagrák, illetve Hodgkin-kór kezelésében is egyre szélesebb körben érhetők el, ma már hazánkban is [7–11, 41, 43].

Az ICI-k mellékhatásprofilja teljesen eltér az eddig megszokott, „klasszikus” kemoterápiák és célzott kezelése okozta jelenségektől (2. táblázat). Mivel az ICI-k célpontja nem a daganatsejt maga, hanem a gazdaszervezet immunrendszere, az egyre gyakrabban felismert autoimmun mellékhatások a védekezőrendszer aktiválódása következtében jönnek létre (összefoglalók: [7, 43–46]).

Ami a molekuláris mechanizmusokat illeti, az ICI-k számos intracelluláris szignálút vonalat befolyásolnak (7. ábra). A PD1- és PDL1-stimuláció hatására gátlódik az mTOR- (sejtnövekedés és fehérjeszintézis), a Bcl-xL- (sejttúlélés) és a Ras- (sejtproliferáció) szignál átvitele. Emellett anyagcsere-változások (a glycolysis gátlása és a zsírsavanyagcsere fokozódása) is bekövetkeznek. Az ICI-

gátlók ezeket visszafordítva stimulálják a tumorellenes immunválaszban részt vevő T-sejtek növekedését, proliferációját, túlélését. Emellett a T-sejt-anyagcserét is átoltják olyan irányban, hogy javul az effektor funkciójuk. Ennek következtében tehát az ICI-gátlók serkentik a

2. táblázat Reumatológiai betegségek előfordulási gyakorisága immuncheckpointgátló kezelés mellett [7, 43]

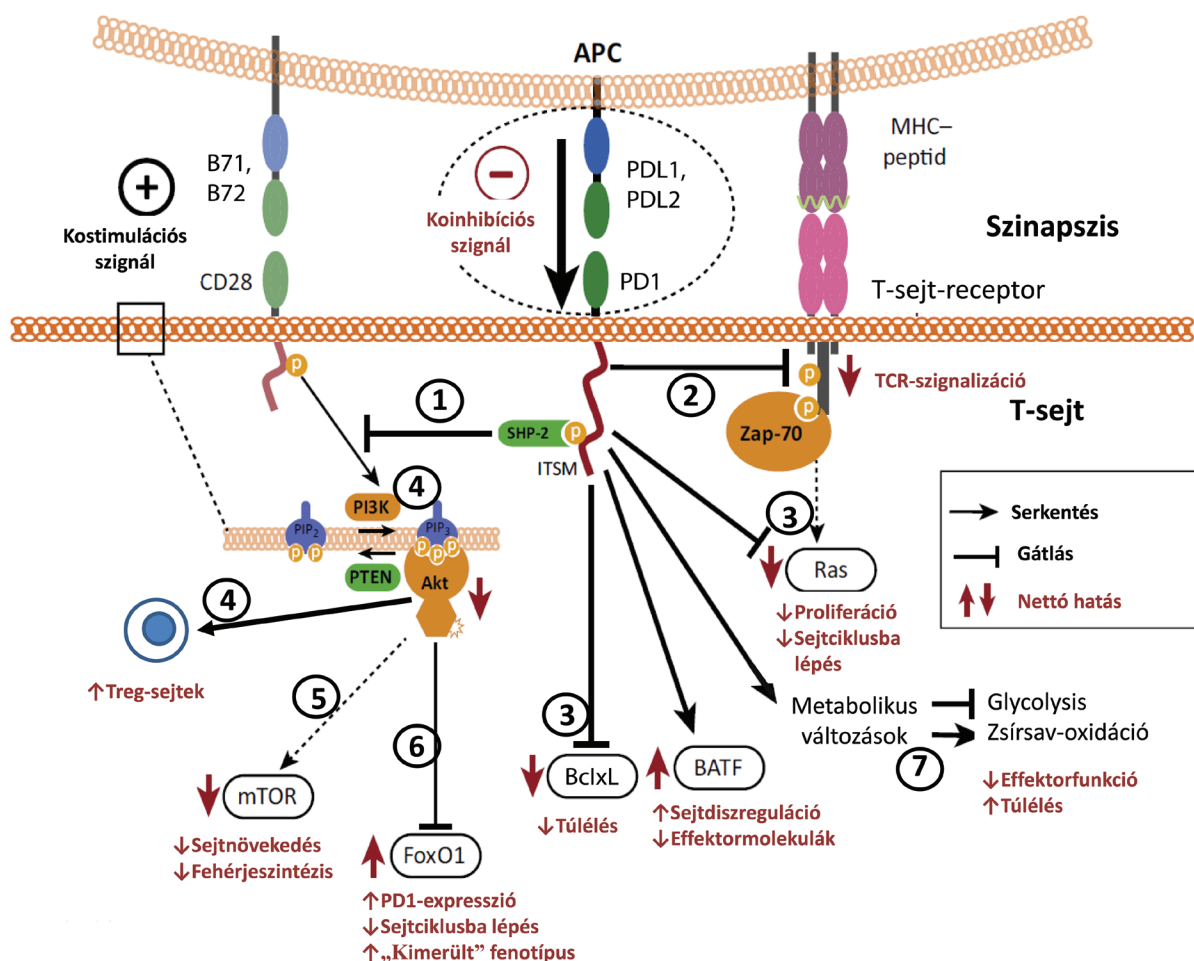
Gyógyszer	Autoimmun kórkép	Gyakoriság
CTLA4-gátló	Arthralgia és arthritis	5–16%
	Myalgia és myositis	2–18%
	Siccászindróma	3–4%
	Xerophthalmia	3–4%
	Xerostomia	7%
PD1-gátló	Arthralgia és arthritis	5–16%
	Myalgia és myositis	2–18%
	Siccászindróma	3–11%
	Xerostomia	3–11%
Kombinált kezelés	Arthralgia és arthritis	10,5%
	Myalgia és myositis	1%
	Siccászindróma	3–4%
	Xerostomia	3–4%

CTLA = citotoxikus-T-lymphocyta-antigén; PD = programozott halál

tumorellenes immunválaszt, de egyúttal az autoimmun folyamatokat is [41, 42]. Az autoimmun mellékhatások tekintetében alapvető a T<sub>H</sub>17/T<sub>REG</sub> egyensúly eltolódása a T<sub>H</sub>17 irányában, valamint egyes autoantitestek és proinflammatorikus citokinek (TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL17, interferon- $\gamma$ ) fokozott termelődése (7. ábra) [7, 34, 42–44]. Preklinikai állatmodellekben a PD1-gén hiánya vagy a PD1 és PDL1 gátlása fokozta különböző típusú arthritisek, az SLE, az arthritis, a cardiomyopathia és az autoimmun diabetes kialakulását [7, 42, 44]. Emberi gyulladáshoz vezető reumatológiai betegségekben, így RA-ban, PsA-ban a PD1 és PDL1 fokozott expressziója mutatható ki az egészségesekhez képest, ami nyilvánvalóan ellenreguláló, a már elindult autoimmunitást gátló mechanizmus [7, 42, 44]. Következésképpen az ICI-gátlók alkalmazása visszaszorítja ezt az ellenregulációt, ami az autoimmunitásnak kedvez [47]. Végül meg kell említe-

ni, hogy a CTLA4- és a PD1/PDL1 rendszer mellett megjelentek az újabb koinhibíciós molekulák (például TIM3, LAG3, TIGIT, BTLA, VISTA), melyek ellen szintén fejlesztettek ICI-gátlókat [45].

Ami a humán klinikumot illeti, az ICI mellékhatásainak előfordulása sokkal ritkább, mint a hagyományos citotoxikus kezelésekre (2. táblázat). Jellegzetes, hogy viszonylag hamar, a kezelés indítása után már a kezelés első 3 hónapjában kezdődnek [7, 42, 44]. A különböző autoimmun mellékhatások gyakoriságát a 2. táblázat foglalja össze [7, 43]. Összességében a szövődmények csaknem valamennyi szervet érinthetik, beleértve a mozgásszervi (arthritis, myositis), légző- (pneumonitis), gastrointestinalis (colitis), endokrin szerveket (pajzsmirigy, hypophysis, diabetes), az idegrendszert (polyneuropathia, demyelinisatio, arcidegbénulás, myasthenia, myelitisek, asepticus meningitis, Guillain-Barré-szindróma),



7. ábra

A PD1–PDL1/L2 kapcsolódást követő intracelluláris szignalizációs mechanizmusok a T-sejtben. A PD1-stimuláció (1) az SHP2 foszforilációja révén gátolja a B7–CD28 kostimulációt; (2) az elsődleges TCR PIP–MHC kölcsönhatásból eredő Zap70-foszforilációt és a következményes T-sejt-aktivációs folyamatokat gátolja; (3) a Bcl-xL és Ras gátlása révén gátolja a sejtek túlélését és fokozza az apoptózist; (4) a B7–CD28 kostimuláció aktiválja a PIP3/Akt komplexet. A PD1 működése gátolja ezt a folyamatot is, és ezen keresztül serkenti a regulátor T-sejtek (T<sub>REG</sub>) működését; (5) a PIP3/Akt komplex serkenti az mTOR-t is, a PD1 révén ez gátlódik, és ezáltal a sejtek növekedése és fehérjeszintézise is; (6) az Akt ugyancsak gátolja a FoxO1-t, így a PD1 ezt felszabadítja. A folyamatos FoxO1-aktiváció a sejten tovább fokozza a PD1-expressziót, circulus vitiosus jön létre, a sejtet „túlhajtja”, és ún. „kimerült” (exhausted) fenotípus jön létre; (7) a PD1 anyagcsere-változásokat is indukál: gátolja a normális glycolysist, és serkenti a zsírsav-oxidációt. A PD1 vagy PDL1 gátlása (ICI) mindezen folyamatokat ellenkező előjellel változtatja meg; [42] nyomán

MHC = major hisztokompatibilitási komplex; mTOR = a rapamicin célpontja emlőskben; PD1 = programozott halál-1; PDL1 = programozott halál ligandum-1; PIP = foszfátidil-inozitol; TCR = T-lymphocyták receptora

3. táblázat | Az egyes antireumatikus gyógyszerek hatékonysága és gyakorlatban való alkalmazása immunchekpointgátló mellékhatásainak kezelésére [46]

	NSAID	Kortikoszteroid	csDMARD	bDMARD	IVIG/PEX
<b>Arthritis</b>					
Hatékonyság	+	+++	++	+++	?
Használat	+	+++	++	+	-
<b>PMR</b>					
Hatékonyság	?	+++	?	+++	?
Használat	-	+++	-	+/-	-
<b>Myositis</b>					
Hatékonyság	?	++	++	+	++
Használat	-	+++	+	+/-	++
<b>Vasculitis</b>					
Hatékonyság	?	++	++	?	?
Használat	-	+++	+	-	-
<b>Sjögren-szindróma/siccátünetek</b>					
Hatékonyság	?	++	?	+/-	+/-
Használat	-	+++	-	+/-	+/-

A táblázat bizonyos gyógyszercsoportok hatékonyságát és azt mutatja, hogy a gyakorlatban milyen gyakran használják őket

+++ = a betegek >50%-ában használják / igen hatékony; ++ = a betegek 10–50%-ában használják / közepesen hatékony; + = a betegek <10%-ában használják / kissé hatékony; +/- = egyes esetközlések vannak; - = nem használatos

4. táblázat | Ajánlás az autoimmun-reumatológiai mellékhatások kezelésére [7, 48]

Súlyossági fokozat	Első vonalbeli kezelés	Másodvonalbeli kezelés	Checkpointgátló terápia?
I. (enyhe)	NSAID Intraarticularis kortikoszteroid		Folytatás
II. (középsúlyos)	Kis dózisú kortikoszteroid (0,5 mg/kg) Intraarticularis kortikoszteroid		Átmeneti felfüggesztés
III. (súlyos)	Kortikoszteroid (1–1,5 mg/kg)	bDMARD, metotrexát, szulfaszalazin, klorokin	Leállítás
IV. (életet veszélyeztető)	Kortikoszteroid (1–1,5 mg/kg)	bDMARD, metotrexát, szulfaszalazin, klorokin	Leállítás

bDMARD = biológiai terápia; NSAID = nemszteroid gyulladásgátló

a kültakarót (pruritus, kiütések), sokkal ritkábban a szemet (uveitis, keratitis, dacryadenitis, retinopathia), a vesét (nephritis) és a májat is (hepatitis). Az általános tünetek közül a fáradtság, kimerültség a vezető panasz [7, 43].

A terápia és követés során ICI-kezelés előtt, illetve a kezelés alatt rendszeresen dokumentálni és ellenőrizni kell a beteg tüneteit (3. és 4. táblázat). A 3. táblázat alapján látható, hogy mely, a reumatológiában használatos gyógyszerek hatékonyak a mellékhatások kezelésére, és a gyakorlatban melyeket milyen gyakran alkalmazzák. Egy javasolt algoritmus alapján a legenyhébb tünetek esetén az immunterápia (néhány hematológiai és neurológiai eltérés kivételével) folytatható, de már I. fokozatú, enyhe toxicitás esetén is szorosan kell kontrollálni a beteget. Közepes erősségű (II. fokozatú) mellékhatás esetén óvatosság szükséges az immunterápia folytatását illetően, illetve alacsony dózisú kortikoszteroid-kezelés indítása mérlegelendő. Középsúlyos nemkívánatos esemény ese-

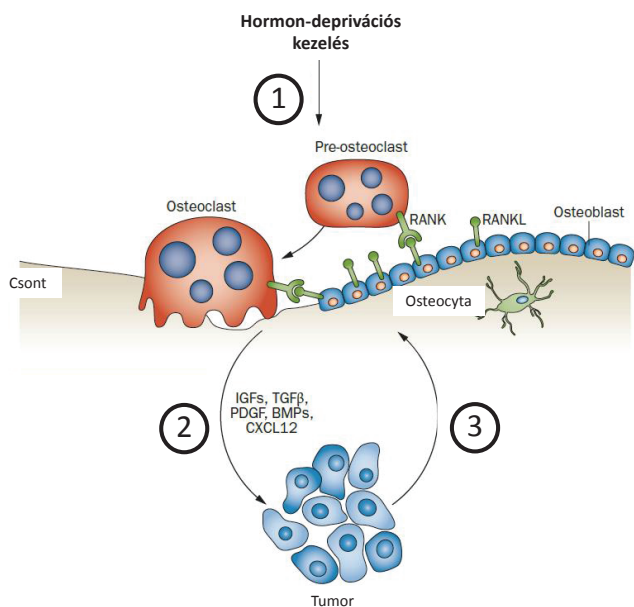
tén szisztémás kortikoszteroid-kezelés javasolt, minimum 4–6 hétig: II. fokozatú mellékhatás esetén általában 0,5–1 mg/kg, III. fokozat esetén legalább 1–1,5 mg/kg vagy magasabb dózisban. A kortikoszteroid, az ismert módon, a dózist fokozatosan csökkentve hagyható el a tünetek megszűnése után. Az ICI-kezelés abban az esetben folytatható, ha a szövődmény megszűnik, vagy I. fokozatra mérséklődik. Ezzel szemben III. fokozatú nemkívánatos esemény megszűnte után újraindított immunterápia esetén fokozott óvatosság és a beteg igen szoros követése szükséges. Súlyos, életet veszélyeztető (IV. fokozatú) eltérés esetén az immunterápia végleges abbahagyása, a beteg megfelelő intézményben történő hospitalizációja és nagy dózisú szisztémás kortikoszteroid adása szükséges. Ha kétnapos kortikoszteroid- (és szükség esetén antibiotikus) kezelés ellenére sincs javulás, a terápiát más immunszuppresszív szerrel (anti-TNF bDMARD, humán intravénás immunglobu-

lin, mikofenolát-mofetil, CYC) kell kiegészíteni (4. táblázat) [7, 46, 48].

*Osteoporosis hormondeprivációs kezelés mellett*

Ismeretes, hogy a csonthomeostasis megőrzésében mind a női, mind a férfi nemi hormonoknak szerepük van. A korábban már említett TGFβ például az ösztradiolon keresztül gátolja az osteoblastok és stimulálja az osteoclastok apoptózisát. Az ösztrogének ugyancsak gátolják az IL1- és IL6-mediált csontvesztést, és serkentik az OPG-termelést [49]. Az emlő-, prosztaták és egyéb, nemi szerveket érintő tumorok kezelésében az aromatázgátlók és az antiandrogén szerek fontos szerepet töltenek be [49]. Ezen nemi hormonok gátlása a csontresorptio fokozódásához és osteoporosishoz vezet [49].

Ami a mechanizmusokat illeti, daganatos betegben egyszerre érvényesülnek a tumor és a daganatellenes kezelés csonthatásai. A hormondeprivatio hatására az ösztradiol és az androgének fent leírt hatásai visszafordulnak. Ennek megfelelően az osteoclastok, felszabadulva a gátlás alól, aktiválódnak, ami fokozott csontresorptiót idéz elő. A csontbontás során olyan szolúbilis mediátorok szabadulnak fel (például növekedési faktork: IGF, TGFβ, PDGF, valamint csont morfogenetikus protein, BMP és CXCL12-chemokin), amelyek a tumor növekedéséhez vezetnek (8. ábra) [2, 49].



8. ábra

A hormondeprivációs kezelés hatásai a csontanyagcserére. A kezelés serkenti az osteoclast-aktivációt és csontresorptiót (1). A csontresorptio következtében felszabaduló mediátorok serkentik a daganat- és áttétképződést (2). Cserébe, a daganat által termelt mediátorok tovább serkentik a csontbontást és/vagy a csontáttek képződését (3). Bővebb magyarázat a szövegben [49] nyomán

BMP = morfogenetikus fehérje; CXCL12 = chemokin C-X-C motif ligand-12; IGF = inzulinszerű növekedési faktor; PDGF = thrombocytaeredetű növekedési faktor; TGFβ = transzformáló növekedési faktor-béta

5. táblázat | A mozgásszervi tumorok és terápiájuk

Tumortípus	Altípus	Kezelés
Chondrosarcoma	Konvencionális (Grade 1–3.)	Nincs standard kemoterápia
	High-grade, szisztémás relapsussal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciklofoszfamid</li> <li>Szirolimusz</li> </ul>
	Mesenchymalis Dedifferenciált	Lásd Ewing-sarcoma Lásd osteosarcomák
Chordoma		<ul style="list-style-type: none"> <li>Imatinib</li> <li>Imatinib + ciszplatin vagy szirolimusz</li> <li>Erlotinib</li> <li>Szunitinib</li> <li>Lapatinib (EGFR + esetekben)</li> </ul>
Ewing-sarcoma	Első vonalbeli (primer/neoadjuváns/adjuváns)	<ul style="list-style-type: none"> <li>VAC/IE (vinkrisztin, doxorubicin, ciklofoszfamid alternálva ifoszfamiddal és etopoziddal)</li> <li>VAI (vinkrisztin, doxorubicin, ifoszfamid)</li> <li>VIDE (vinkrisztin, ifoszfamid, doxorubicin, etopozid)</li> </ul>
	Kezdetből metastaticus	<ul style="list-style-type: none"> <li>VAdriaC (vinkrisztin, doxorubicin, ciklofoszfamid)</li> <li>VAC/IE</li> <li>VAI</li> <li>VIDE</li> </ul>
	Másodvonalsbeli (relabáló/refrakter vagy metastaticus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciklofoszfamid és topotekán</li> <li>Irinotekán ± temozolomid</li> <li>Ifoszfamid és etopozid</li> <li>Ifoszfamid, karboplatin és etopozid</li> <li>Docetaxel és gemcitabin</li> </ul>
Óriássejtes csonttumorok		<ul style="list-style-type: none"> <li>Denoszumab</li> <li>Interferon-alfa</li> <li>Peginterferon</li> </ul>
Osteosarcoma	Első vonalsbeli (primer/neoadjuváns/adjuváns vagy metastaticus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciszplatin és doxorubicin</li> <li>MAP (metotrexát, ciszplatin, doxorubicin)</li> <li>Doxorubicin, ciszplatin, ifoszfamid, metotrexát</li> <li>Ifoszfamid, ciszplatin és epirubicin</li> </ul>
	Másodvonalsbeli (relabáló/refrakter vagy metastaticus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaxel és gemcitabin</li> <li>Ciklofoszfamid és etopozid</li> <li>Ciklofoszfamid és topotekán</li> <li>Gemcitabin</li> <li>Ifoszfamid és etopozid</li> <li>Ifoszfamid, karboplatin és etopozid</li> <li>Metotrexát, etopozid és ifoszfamid</li> <li><sup>153</sup>Sm-EDTMP (másodvonl után is refrakter)</li> <li>Szorafenib</li> </ul>

<sup>153</sup>Sm-EDTMP = samárium-153-etilén-diamin-tetrametilén-foszfonát; EGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta

Mindezek miatt a daganatos betegeket csontdenzitometriás szűrésnek kell alávetni és megfelelően kell kezelni. Klinikai adatok elsősorban a biszfoszfonátok (főleg zoledronát, ibandronát) és a RANKL-gátló antitest, a denoszumab vonatkozásában érhetőek el. Emlőrákban a GnRH-analóg mellé adott tamoxifen vagy anasztrozol hatására már 24–26 hónap után jelentős csontvesztés következett be, amit zoledronáttal ki lehetett védeni. Hasonló kedvező adatok vannak denoszumabbal is. Tüneti kezelésként analgetikum, NSAID adható [2, 49, 50].

A gyakorlatban a hormondeprivációs kezelés alatt, optimális esetben már annak megkezdésekor csontdenzitometriát (DEXA) kell végezni. Amennyiben a T-score  $-2$  alatt van, vagy  $-1,5$  alatt van, biszfoszfonát vagy denoszumab javasolt rendszeres DEXA-ellenőrzés mellett [49].

### A mozgásszervrendszer tumorai

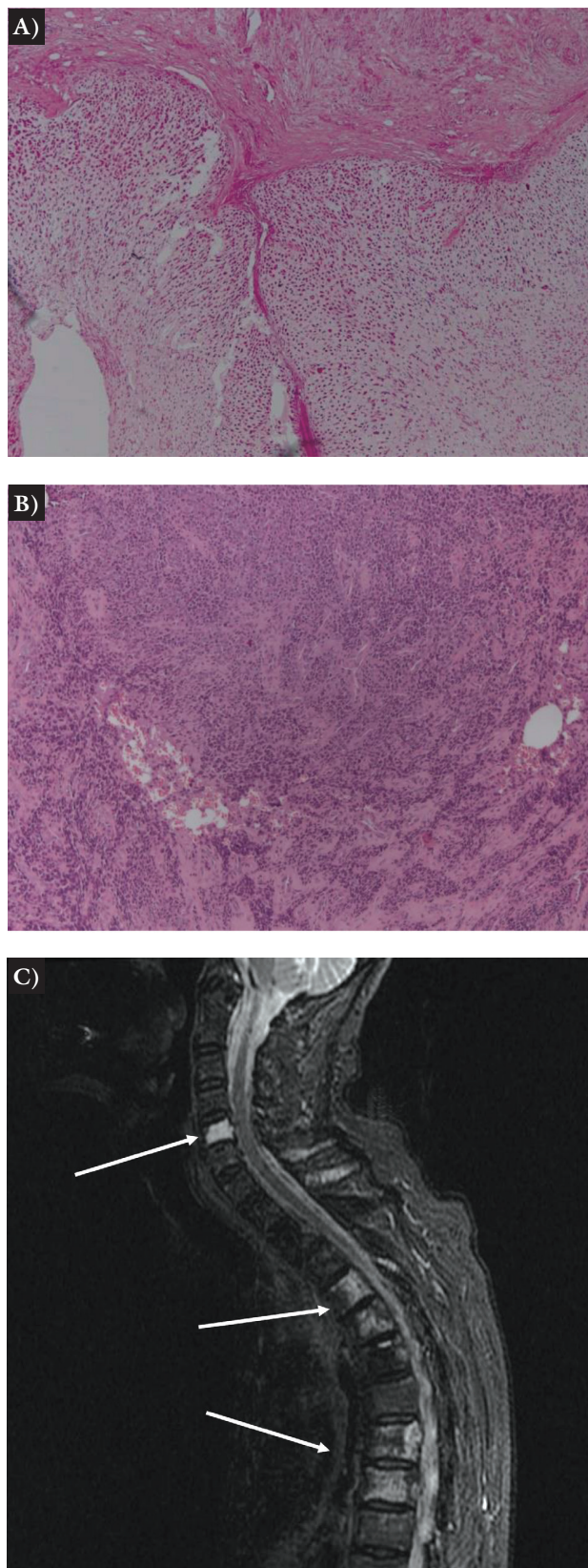
Természetesen a mozgásszervrendszer daganatai is érintetik a reumatológiai praxist. Ezen összefoglalónak azonban végképp nem lehet célja e hatalmas onkológiai terület áttekintése. Több kitűnő összefoglaló és klinikai vizsgálati eredmény jelent meg a témában hazai szerzők tollából is [2, 12, 13].

Szövettani szempontból a támasztószövet tumorai (sarcomák) igen heterogén csoportot képviselnek (5. táblázat). A mesenchymalis átalakulásnak számos markere van [2, 12, 13]. Ezek a daganatok a malignus szolid tumorok kb. 0,5–1%-át teszik ki. Bármely életkorban megjelenhetnek, de gyermekkorban gyakoribbak. Nemi dominancia nincs. Prognózisuk igen rossz: a műtét utáni lokális recidívák aránya és az 5 éven túl megjelenő távoli áttétek aránya is 50% körül van [2, 12, 13]. Alapvetően két fő csoportra (lágyrész- és csont-) szokás osztani a sarcomákat (5. táblázat) [2, 12, 13].

A klinikum vonatkozásában a lokálisan agresszív növekedés, a gyors progresszió és nehéz kezelhetőségük emelhető ki. Tekintettel arra, hogy kb. 45%-uk az alsó végtagról, azon belül is 75%-uk a térd fölött alakul ki, egyértelmű, hogy hamar okoznak mozgásszervi tüneteket. A sarcomák okozta leggyakoribb tünetek a fájdalom és a végtagi körfogat növekedése (duzzanat). Az érintett terület fölötti bőr hyperaemiásan elszíneződött lehet. A daganatközeli ízületben mozgásbeszűkülés, reaktív synovitis is hamar kialakul. A láz rossz prognózist jelent. A patológiás törések kockázata 1% körüli [2, 12, 13]. Néhány saját esetünket a 9. ábra mutatja be.

A differenciáldiagnosztika szempontjából fontos a csontáttétektől történő megkülönböztetés. Például az emlődaganatokra osteolyticus, a prosztatarákra inkább osteoplasticus metastasisok jellemzőek [2, 12, 13].

A támasztószöveti (mozgásszervi) daganatok ellátási protokollja során a már ismert dignitású tumor oki kezelésekként még mindig a sebészi megoldásnak van a legmagasabb kuratív rátája. Megfelelően részletes 'staging'



9. ábra (A) Bordai kiindulású chondrosarcoma: malignus chondrocyták (G3) kötőszöveti infiltrációja. (William Yi-Che, Kenézy Kórház, Patológiai Osztály, Debrecen, anyagából.) (B) Humeruseredetű Ewing-sarcoma: malignus „kis kék kerекsejtes” tumorszövet kötőszöveti infiltrációja (William Yi-Che, Kenézy Kórház, Patológiai Osztály, Debrecen, anyagából.) (C) Prostatatumor multiplex csigolya-metastasisai (nyilak)

után kombinált kezeléssel érhető el a legjobb terápiás eredmény. Amennyiben a beteg állapota ezt megengedi, több ciklusból álló kemoterápiás kombinációt (neoadjuváns kezelés) kap a beteg a tervezett műtét előtt. Amennyiben megfelelő sebgyógyulás már bekövetkezett a műtét után, kiegészítő (adjuváns) kemoterápiát is kap a beteg [2, 12, 13]. A sarcomák relatíve sugárrezisztensek [2, 12, 13]. A szisztémás kezelésben alkalmazott gyógyszereket az 5. táblázat mutatja [2, 12, 13].

Végül, a tumoros fájdalomcsillapítás a WHO analgetikus lépcsői szerint történik (analgetikum/NSAID, minor, majd major opiát). A fájdalomcsillapításra vonatkozó mai álláspont szerint kiegészítésként kortikoszteroid, különböző antidepresszánsok is alkalmazhatók [2].

*Anyagi támogatás:* A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001. sz. „Nemzeti Kiválóság Program” (Sz. Z.), valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00015. (Sz. Z.) sz. programjának támogatásával készült.

*Szerzői munkamegosztás:* Sz. Z.: A koncepció kidolgozása, irodalomkutatás, a kézirat megírása. G. I., S. B., B. L., Sz. Sz., A. Cs., J. B., V. L., A.-Sz. P., Sz. P., B. N., Á. P., I. Á., Sz. G., D. K., B. T., T. L.: Adatok szolgáltatása és a kézirat javítása. Sz. É.: Adatgyűjtés, részvétel a koncepció kidolgozásában és a kézirat megírásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Szekanez Z, Szekanez É, Bakó G, et al. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases – a mini-review. *Gerontology* 2011; 57: 3–10.
- [2] Szekanez É. Relationship between oncologic and rheumatic diseases. In: Szekanez Z, Nagy Gy. (eds) *Reumatology*. [Az onkológiai és reumatológiai kórképek összefüggései. In: Szekanez Z, Nagy Gy. (szerk.) *Reumatológia*.] Medicina Könyvkiadó, Budapest 2019; pp. 933–940. [Hungarian]
- [3] Szekanez É, András C, Sándor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2006; 6: 42–47.
- [4] Szekanez É, András Cs, Kiss E, et al. Rheumatic diseases and malignancies – paraneoplastic syndromes. [Reumatológiai paraneoplasziás szindrómák.] *Lege Artis Med*. 2006; 16: 749–756. [Hungarian]
- [5] András Cs, Szántó J, Szekanez Z, et al. A clinical importance of rheumatological paraneoplasias. [A reumatológiai paraneoplasziák klinikai jelentősége.] *Magy Immunol* 2006; 5: 4–11. [Hungarian]
- [6] Szekanez É, Szűcs G, Kiss E, et al. Secondary malignancies in rheumatoid arthritis. [Szekunder malignus tumorok előfordulása rheumatoid arthritisben.] *Lege Artis Med*. 2008; 18: 886–892. [Hungarian]
- [7] Szekanez É, Szekanez Z. Autoimmune side effects of immune-checkpoint inhibitor therapies in oncology: pathogenesis, clinic and treatment. [Az onkológiában alkalmazott immuncheck-
- pointgátló terápiák autoimmun mellékhatásai: patogenezis, klinikum és terápia.] *Orv Hetil*. 2019; 160: 887–895. [Hungarian]
- [8] Gálffy G. Side-effects of immunotherapies and their treatment. [Az immunterápiák mellékhatásai és kezelésük.] *Immunol Szle* 2017; 9: 12–14. [Hungarian]
- [9] Géczy L. Immunotherapy: new way of anticancer pharmacotherapy in urology. [Immunterápia: a daganatellenes gyógyszeres kezelés új lehetősége az urológia területén.] *Háziorv Továbbk Szle* 2018; 23: 513–514. [Hungarian]
- [10] Ostoros G. Immunotherapy of lung cancer according to recent advances. [A tüdőrák immunterápiája az újabb eredmények tükrében.] *Klin Onkol*. 2018; 5: 11–15. [Hungarian]
- [11] Liskay G. Immunotherapy: new way of anticancer pharmacotherapy in skin malignancies. [Immunterápia: a daganatellenes gyógyszeres kezelés új lehetősége a bőrdaganatok területén.] *Háziorv Továbbk Szle* 2018; 23: 515–517. [Hungarian]
- [12] Szendrői M. New aspects in the treatment of bone sarcomas. *Acta Med Hung*. 1994; 50: 237–244.
- [13] Pápai Z. Assessment of prognostic factors and novel therapeutic modalities in connective tissue tumours. Doctoral thesis. [Prognosztikai faktorok vizsgálata és újabb gyógyszeres kezelési lehetőségek rosszindulatú támasztószöveti daganatok esetén. PhD-értekezés.] Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest, 2002. [Hungarian]
- [14] Gomez I, Szekanez É, Szekanez Z, et al. Physiotherapy of cancer patients. [Daganatos betegek fizioterápiája.] *Orv Hetil*. 2016; 157: 1224–1231. [Hungarian]
- [15] Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 759–771.
- [16] Cutolo M, Paolino S, Pizzorni C. Possible contribution of chronic inflammation in the induction of cancer in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: 839–847.
- [17] Nakken B, Alex P, Munthe L, et al. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 957151.
- [18] Illés A, Váróczy L, Papp G, et al. Aspects of B-cell non-Hodgkin's lymphoma development: a transition from immune-reactivity to malignancy. *Scand J Immunol*. 2009; 69: 387–400.
- [19] Szekanez É, Szamosi S, Horváth A, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012; 11: 852–855.
- [20] Tarr T, Szekanez É, Zeher M, et al. The occurrence of malignancies in a Hungarian lupus population. [Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosus betegek körében.] *Orv Hetil*. 2006; 147: 2229–2233. [Hungarian]
- [21] Váróczy L, Gergely L, Zeher M, et al. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*. 2002; 22: 233–237.
- [22] Kovács L, Szodoray P, Kiss E. Secondary tumours in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2009; 9: 203–206.
- [23] Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, et al. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 3776–3782.
- [24] Toussiroit E, Roudier J. Epstein–Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22: 883–896.
- [25] Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014; 66: 31–39.
- [26] Czirájk L, Kumánovics G, Varjú C, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 59–63.
- [27] András Cs, Bodoki L, Nagy-Vincze M, et al. Retrospective analysis of cancer-associated myositis patients over the past 3 decades in a Hungarian myositis cohort. *Pathol Oncol Res*. 2019 Oct 23. Doi: 10.1007/s12253-019-00756-4. [Online ahead of print]

- [28] Haas OA. Primary immunodeficiency and cancer predisposition revisited: embedding two closely related concepts into an integrative conceptual framework. *Front Immunol.* 2018; 9: 3136.
- [29] Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 105–111.
- [30] Soltész P, Szekanez Z, Véghe J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in cancer. *Haematologia* 2000; 30: 303–311.
- [31] Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 692–701.
- [32] Watad A, McGonagle D, Bragazzi NL, et al. Autoantibody status in systemic sclerosis patients defines both cancer risk and survival with ANA negativity in cases with concomitant cancer having a worse survival. *Oncoimmunology* 2019; 8: e1588084.
- [33] Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med.* 1996; 2: 1096–1103. [Correction: *Nat Med.* 1996; 2: 1267.]
- [34] Catrina AI, Deane KD, Scher JU. Gene, environment, microbiome and mucosal immune tolerance in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 391–402.
- [35] Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 529–535.
- [36] Wadström H, Frisell T, Askling J, et al. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: a nationwide cohort study from Sweden. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 1605–1612.
- [37] Sivaraman P, Cohen SB. Malignancy and Janus kinase inhibition. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 79–93.
- [38] Raaschou P, Söderling J, Turesson C, et al. Tumor necrosis factor inhibitors and cancer recurrence in Swedish patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2018; 169: 291–299.
- [39] Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev.* 2017; 52: 91–104.
- [40] Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 662–670.
- [41] Szekanez Z, Szekanez É. Immunological and immunooncological role of PD-1 and PD-L1. [A PD-1 és a PD-L1 immunológiai és immunoonkológiai szerepe.] *Immunol Szle* 2017; 9: 23–27. [Hungarian]
- [42] Chinai JM, Janakiram M, Chen F, et al. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. *Trends Pharmacol Sci.* 2015; 36: 587–595.
- [43] Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14: 569–579.
- [44] Dai S, Jia R, Zhang X, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases. *Cell Immunol.* 2014; 290: 72–79.
- [45] Le Mercier I, Lines JL, Noelle RJ. Beyond CTLA-4 and PD-1, the generation Z of negative checkpoint regulators. *Front Immunol.* 2015; 6: 418.
- [46] Leipe J, Mariette X. Management of rheumatic complications of ICI therapy: a rheumatology viewpoint. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58 (Suppl. 7): vii49–vii58.
- [47] Raptopoulou AP, Bertias G, Makrygiannakis D, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1870–1880.
- [48] Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl. 4): iv264–iv266.
- [49] Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9: 365–374.
- [50] Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol.* 2013; 24: 398–405.

(Szekanez Zoltán dr.,  
*Debrecen*, Nagyerdei krt. 98., 4032  
 e-mail: szekanez.zoltan@med.unideb.hu)