

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

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

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

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
BEVEZETÉS	5
CÉLKITŰZÉSEK, KÉRDÉSFELVETÉSEK	8
IRODALMI ÁTTEKINTÉS	10
I. MYOSITISEK	10
1. <i>Tumorraal társult myositis - történeti áttekintés</i>	11
2. <i>Epidemiológia</i>	12
3. <i>Etiológia és patomechanizmus</i>	14
4. <i>Klinikum</i>	16
5. <i>Diagnosztika</i>	18
6. <i>Kezelés</i>	19
7. <i>Kórlefolyás és prognózis</i>	21
II. MOZGÁSSZERV TŰNETEK FORMÁJÁBAN MEGJELENŐ PARANEOPLASIÁS SZINDRÓMÁK	22
1. <i>Pathogenesis</i>	23
BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	25
BETEGEK	25
<i>A DM diagnózisának felállítása, a betegek kivizsgálása</i>	25
<i>Definíciók</i>	27
MÓDSZEREK	27
EREDMÉNYEK	30
A TUMORHOZ ASSZOCIÁLT MYOSITISEK KLINIKAI JELLEGZETESSÉGEI	30
A TUMOR ASSZOCIÁLT MYOSITISEK LABORATÓRIUMI SAJÁTOSSÁGAI	38
A TUMORRAL TÁRSULT MYOSITISEK ÉS PRIMER MYOSITISEK GENETIKAI HÁTTERE	41
KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK	42
A TUMORRAL ASSZOCIÁLT MYOSITISEK TÚLÉLÉSE ÉS PROGNOSZTIKAI TÉNYEZŐI	42
A MOZGÁSSZERV PARANEOPLASIÁS SZINDRÓMÁK OSZTÁLYOZÁSA, KLINIKAI ENTITÁSOK	46

1. <i>Systemás autoimmun kórképek</i>	48
2. <i>Vasculitisek</i>	48
3. <i>Arthropathiák</i>	50
4. <i>Osteopathiák</i>	52
<i>Egyéb mozgásszervi paraneoplasiák</i>	53
MEGBESZÉLÉS	55
1. <i>A tumorhoz asszociált myositisek klinikai jellegzetességei</i>	55
2. <i>A tumoral asszociált myositisek laboratóriumi sajátosságai</i>	59
3. <i>Genetikai eltérések</i>	60
4. <i>Kezelési lehetőségek, hatásosság</i>	61
5. <i>A tumor asszociált myositisek túlélésének és prognosztikai tényezőinek vizsgálata</i>	62
ÖSSZEFOGLALÁS	66
SUMMARY	69
IRODALOMJEGYZÉK	72
Az értekezés témakörében készült saját közlemények jegyzéke	83
A témában megjelent, a Ph.D.-ben nem felhasznált cikkek	83
Egyéb közlemények jegyzéke	84
Könyvrészlet	87
Pályamunka	87
Az értekezés témakörében elhangzott előadások és idézhető absztraktok	87
Citációs jegyzék	89
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	93

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADM:	amyopathiás dermatomyositis
ANA:	antinukleáris antitest
ANF:	anti-nuclearis faktor
AZA:	azathiopin
CK:	Kreatin kináz
CLL:	krónikus lymphocita leukaemia
CRP:	C-reaktív protein
CyA:	cyclosporin A
CYC:	cyclophosphamide
CT:	computer tomography
CTX:	Cytosan
DM:	dermatomyositis
EF:	eosinophil faciitis
EKG:	elektrokardiogram
EMG:	electromyographia
ENA:	extrahálható nuclearis antigén
GOT:	glutamát-oxálecetsav-transamináz
GPT:	glutamát-piroszőlósav transamináz
HOA:	hyperthrophias osteoarthropathia
HRCT:	high resolution computed tomography
IBM:	inclusion body (zárványtestes) myositis
IIM:	idiopathiás inflammatorikus myositis
ILD	interstitial lung disease (intersticiális tüdőbetegség)
IP:	interphalagealis
IVIg:	intravenás immunoglobulin
JM:	juvenilis myositis
LDH:	laktát dehidrogenáz
MCP:	metacarpo-phalangealis
MRI:	magnetic resonance imaging
MSA:	myositis-specifikus antitest
MTX:	methotrexate
NHL:	non-Hodgkin lymphoma
PDGF:	thrombocita aktivált növekedési faktor

PET:	positron emission tomography
PIP:	proximalis interphalangealis
P. fer.:	plazmaferézis
PM:	polymyositis
PMR:	atípusos polymyalgia rheumatica
PTHrP:	parathormon-szerű peptid
RA:	rheumatoid arthritis
RANK:	receptor activator of nuclear factor
RANKL:	RANK-ligand
RF:	reuma faktor
RNP:	ribonucleoprotein
RSD:	reflex symphaticus dystrophic
RR:	relatív rizikó
Rtg:	röntgen
SIR:	standardizált incidencia hányados
SSc:	szisztémás sclerosis
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
TGF- β :	transzformáló növekedési faktor β
TTM:	tumorral társult myositis (paraneoplasiás)
T+M:	az összes myositises eset, amelyhez tumor társult
UH:	ultrahang
VEGF:	vascularis endothelial növekedési faktor
We:	Westergreen (vörösvérsejt süllyedés)

BEVEZETÉS

Évtizedek óta ismert tény a daganatos betegségek és bizonyos autoimmun kórképek gyakori együttes előfordulása (1). A jelenség magyarázata és pathomechanizmusa a mai napig tisztázatlannak tekinthető. Ugyanakkor jelen tudásunk szerint mindkét betegségcsoport hátterében az immunrendszer regulációs zavarai húzódnak meg, amelyek egy közös pathogenetikai háttér magyarázatául szolgálhatnak.

Munkánk során az autoimmun megbetegedések között a mozgásszervek - ezen belül főleg a harántcsíkolt izmok - idiopathiás gyulladásos kórképei (idiopathiás inflammatorikus myositisek (IIM)) és a tumorok társulását tanulmányoztuk. 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 ilyen esetekben paraneoplásiásnak tekinthető, azonban a környezeti tényezők hatása, illetve infekciók (pl. Epstein-Barr vírus) szintén szerepet játszhatnak a gyulladásos folyamat elindításában. Azokban az esetekben, amikor a daganat a myositis aktív szakasza után évekkel jelentkezik, valószínűbb a myositis kezelésére alkalmazott cytotoxikus gyógyszerek triggerelő hatása.

Több myositis alcsoport is megkülönböztethető, melyek mind tüneteikben, mind patomechanizmusukban, kórlefolyásukban különböznek egymástól. A dermatomyositis (DM) alcsoportban, ahol típusos bőrtünetek is jelen vannak a harántcsíkolt izmok immunmediált gyulladása mellett, gyakoribb a daganatokkal való együttes előfordulás. Ugyanakkor esetismertetések, populációs vizsgálatok egyaránt alátámasztják a

daganatoknak a „tisztá” izomérintettséggel járó polymyositishez (PM) való társulási lehetőségét is (2, 3).

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, így fontos a rák mielőbbi diagnosztizálása és terápiája. Természetesen nagyon fontos a myositises tünetek mielőbbi kezelése is, megakadályozandó a beteg életminőségének romlását, sőt akár a mozgásképtelenség kialakulását is.

A DEOEC III. Belgyógyászati Klinikán 1985 óta gondozunk dermatomyositises/polymyositises (DM/PM) betegeket szervezett, speciális myositis szakrendelés keretében. Azóta több mint 300 myositises beteg diagnosztizálása és gondozásba vétele történt meg a szakrendelésen. Munkánk során a nagy betegpopuláción retrospektíve tanulmányoztuk a daganattal társuló és nem társuló myositises esetek klinikai sajátosságait, a prognosztikai faktorok jelenlétét, és a jellegzetes laboratóriumi és immungenetikai eltéréseket, a túlélést, a kezelési lehetőségeket, a kezelés hatékonyságát. A daganattal társuló esetekben a malignus folyamat egyidejű jelenlétére gyakran paraneoplasias tünetek (bőrtünetek, neurológiai, reumatológiai tünetek) vagy jelenségek hívják fel a vizsgáló figyelmét. Mivel, a reumatológiai alapbetegség tüneteinek alapján monitorozni lehet a daganatos célkezelés hatékonyságát is. A paraneoplasias tünetek értelemszerűen súlyosbítják is a daganatos betegséget. A fentiek miatt ezen szimptomáknak nagyon komoly klinikai jelentősége van a betegek gondozása során a mindennapi klinikai gyakorlatban is.

A dermatomyositis és – ritkábban – a polymyositis, illetve a daganat együttes jelenléte esetében a paraneoplasias jelenségeket valószínűleg a daganat, vagy az az ellen fellépő immunrendszer által termelt biológiai mediátorok, bioaktív ágensek hozzák létre.

Az eddig közlésre került irodalmi adatok alapján, saját tapasztalataink tükrében tanulmányoztuk a mozgásszervi betegségeket utánzó, illetve azokkal együttjáró paraneoplasias, vagy annak tartható szindrómák etiológiáját, pathogenezisét, klinikai jellemzőit, illetve osztályoztuk a színes klinikai képek formájában megjelenő tünetcsoportokat. Mindezek során különös hangsúlyt kapott bizonyos gyakorlati útmutatások leszögezése is.

CÉLKITŰZÉSEK, KÉRDÉSFELVETÉSEK

1990 és 2000 között a III. Belgyógyászati klinikán részt vettem belgyógyászati és immunológiai betegek gondozásában, kezelésében. Az onkológiai szakvizsgát követően tudományos érdeklődésem olyan terület felé irányult, ahol a belgyógyászati, immunológiai osztályon szerzett tapasztalatokat fel tudtam használni a továbbiakban az onkológiai tevékenység során.

Célkitűzésünk a következő kérdések megválaszolása volt:

1. A tumor-asszociált myositis klinikai jellegzetességeinek vizsgálata.
 - i. Milyen a tumor-asszociált myositis gyakorisága betegeinkben?
 - ii. Melyek az eltérő klinikai jellemvonások a primer myositises betegekhez hasonlítva?
 - iii. Léteznek-e a tumorról társult esetekre jellegzetes pathognomikus tünetek?
2. A tumor-asszociált myositisek laboratóriumi eltéréseinek vizsgálata.
 - i. Van-e olyan laborparaméter, tumormarker, prognosztikai faktor, amely felhasználható occult tumor felismerésére?
3. A tumor-asszociált és primer myositises betegek genetikai hátterének vizsgálata.
4. Kezelési lehetőségek, hatásosság.
 - i. Van-e különbség a paraneoplasias eredetű és a primer dermatomyositis kezelésben?
 - ii. Hogyan befolyásolja az onkológiai terápia a myositis tüneteit?
5. A tumor-asszociált myositisek túlélésének és prognosztikai tényezőinek vizsgálata.
6. Mozcáásszervi paraneoplasias meghatározása, etiológiája, pathogenesis és osztályozása.
7. Mozcáásszervi paraneoplasias gyakorlati jelentőségének vizsgálata.

- i. Paraneoplasias tünetcsoportok tanulmányozása, melyek bizonyos tumorok jelenlétére utalhatnak.
- ii. Paraneoplasia gyanú esetén mikor indokolt tumor irányú kivizsgálás elvégzése?
- iii. A tumor irányú kezelések hogyan befolyásolják a paraneoplasia tüneteit?

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

I. MYOSITISEK

A nemzetközi irodalomban az idiopathiás inflammatorikus myopathia vagy myositis terminológia használatos a szimmetrikus, progresszív izomgyengeséggel járó gyulladásos kórképek megnevezésére. Az IIM-ket több alcsoportra osztjuk (1. táblázat), a két leggyakoribb forma a polymyositis és dermatomyositis.

1. táblázat. Az IIM-ek klinikopathológiai csoportosítása

1. felnőttkori dermatomyositis
2. felnőttkori polymyositis
3. tumorral társult myositis
4. gyermekkori myositis
5. overlap szindrómák
6. zárványtestes myositis
7. egyéb myositisek: amyopathiás dermatomyositis, fokális myositis, orbitális myositis, eosinophiliás myositis, granulomatosus myositis

DM esetében típusos bőrelváltozások jelentkeznek, mint pl. a heliotrop rash, Gottron papula, Gottron jel, illetve erythema a ruhakivágásnak megfelelően. Ritkább megjelenési formák a zárványtestes myositis (inclusion body myositis, IBM), juvenilis myositis (JM). Ismertek egyéb myositisek is: amyopathiás dermatomyositis (ADM), focalis myositis, proliferatív myositis, eosinophiliás myositis, granulomatosus myositis. Az izomgyulladás társulhat más autoimmun megbetegedésekhez, ilyenkor overlap-szindrómáról beszélünk. Gyakoribb megjelenési forma még a tumorral társult myositis (TTM), mely különösen DM esetében jelentkezik, de az IIM több formájában is leírták. A

tumorraal társult forma a legrosszabb prognózisú, emiatt évtizedek óta a tudományos és klinikai érdeklődés tárgyát képezi.

1. Tumorraal társult myositis - történeti áttekintés

Bohan és Peter 1975-ben publikálta a myositisek diagnosztikai kritériumrendszerét (4, 5), de az eredményeket befolyásolták az akkor alkalmazott, ma már nem korszerű diagnosztikai módszerek. A rendszer egyik alapvető hibája volt, hogy kizárólag bőrtünetek megléte esetében diagnosztizálták a DM-t, miközben ismert, hogy a DM jelen lehet bőrtünetek nélkül is. Mindezek miatt, az Amerikai Bőrgyógyászati Társaság javaslata az, hogy DM esetében nemcsak a típusos bőrtünetek, hanem kevésbé specifikus bőrtünetek és myositis megjelenése alapján is állítsák fel a diagnózist, kétséges esetekben pedig bőr és izombiopszia elvégzése javasolt (6).

A DM tumorhoz társuló formáját először 1916-ban Kankelheit illetve Stertz írta le (7, 8). Az IIM-ek és daganatok társulásának gyakorisága nemzetközi irodalmi adatok alapján 7-66% (9, 10). Magyarországon Czirják és mtsai 30 DM-es betegük közül 4 esetben (13%) figyeltek meg malignitást, illetve Marschalkó és mtsai 34 beteg vizsgálata során 9 esetben (26%) mutattak ki malignus alapbetegséget (11, 12). Csak néhány közlemény lelhető fel az irodalomban, mely nem támasztja alá a PM/DM és tumorok együttes előfordulását (13, 14).

Rosszindulatú daganat jelenlétének, illetve kialakulásának relatív rizikóját (RR) több tanulmányban is vizsgálták IIM-es betegeken. Zantos és mtsai 4 tanulmány metaanalízise alapján, 1078 beteg adatait elemezve DM-ben 4,4-nek, PM-ben 2,1-nek találta a relatív rizikót (2). Stockton és társai a PM/DM diagnosztizálása után 705 beteg esetében a tumor RR-ját DM-ben 7,7-nek, PM-ben 2,1-nek találták. Ugyanakkor azon betegek kizárásával, akikben a PM/DM diagnózisa körüli 3 hónapban igazolódott a

malignitás, az RR DM-ben 3,3, illetve PM-ben 1,6 volt (15). Egy Svédországban, Dániában és Finnországban elvégzett populációs vizsgálat eredményeit összesítő tanulmány a rosszindulatú daganat RR-ját DM-ben 3-szorosnak, PM-ben 1,3-szeresnek találta (3). Ezekben a tanulmányokban azonban a diagnózis nem minden esetben alapult szövettani vizsgálaton, ezért akár az is feltételezhető, hogy a tévesen PM-nek bizonyuló, de valójában DM esetek (subtilis bőrtünetekkel) hozzájárultak a daganatos betegség magas relatív rizikójához PM-ben. Buchbinder már szövettanilag is alátámasztott 537 IIM-es betegben vizsgálta a malignitás rizikóját: az RR 6,2-szeres DM-ben és 2-szeres PM-ben (16).

2. Epidemiológia

Az IIM ritka, heterogén betegségcsoport, ez megnehezíti a pontos incidencia és prevalencia meghatározását. Ezenkívül nehézségbe ütközik bizonyos tanulmányok eredményeinek összevetése is, a felhasznált diagnosztikai kritériumrendszerek eltérései miatt (17). Az Amerikai Egyesült Államokban az incidencia 5,0-5,5/100000 lakos (18, 19). Más vizsgálatok adatai alapján az incidencia 2,18-7,7/100000 lakos, a prevalencia 10-63/100000 lakos (20-24). A TTM gyakorisága nemzetközi irodalmi adatok alapján az IIM-ek 7-66%-át teszik ki (10).

A nemek arányát tekintve jellemző a női nem enyhe dominanciája az IIM-ek vonatkozásában: női/férfi arány 2-3:1 (19, 25). Az életkor szerinti megoszlás DM-ben bimodális: 5-10 év és 45-50 év közötti csúcsokkal. A PM a 40. év környékén jelenik meg leggyakrabban.

Az irodalmi adatok alapján a TTM-es betegek idősebbek, mint a primer myositiseselek. Ennek ellenére az is megállapítható, hogy a primer myositiseselekhez viszonyítva a 45 év alatti myositises populációban is magasabb a tumor-asszociált forma (3, 15). Szintén fontos epidemiológiai adat, hogy a daganat és myositis társulását

gyakrabban észlelték nőkben, mint férfiakban (15). A rosszindulatú daganatok széles spektruma társul myositissal, de nagyobb gyakorisággal a következő típusok figyelhetők meg: petefészekrák (26), tüdőrák (27), lymphomák, vastagbél- és gyomorrák főleg felnőttkorban, malignus hematológiai kórképek főleg gyermekkorban, de más daganattípusokat is leírnak (hererák, hólyagcarcinoma (10). Geográfiai-környezeti-rasszbeli különbségre utal a megfigyelés, miszerint ázsiai populációkban a leggyakoribb forma a nasopharyngealis carcinoma (28, 29). Hill és munkatársai által nagy esetszámon, 1532 PM/DM-es betegen végzett epidemiológiai vizsgálat adatai alapján DM-ben leginkább a petefészekrák, a tüődaganat, a hasnyálmirigyrák, a colorectalis tumorok, a gyomordaganat és a non-Hodgkin lymphoma (NHL) RR-ja fokozott, míg PM-ben az NHL, a tüdőrák és a hólyagcarcinoma fordult elő gyakrabban (3). Már más szerzők is felvetették a gastrointestinalis tumorok gyakori előfordulását dermatomyositises betegekben (30-35). Barnes és mtsai 258 beteg adatainak elemzése kapcsán a második leggyakoribbnak találta, Williams 16,6%-os gyakoriságúnak találta a digestiv tumorok jelenlétét (36, 37). Triboulet colon és rectum carcinoma 6%-os előfordulását észlelte PM/DM-ben; a vastagbél daganat magas előfordulását találta számos szerző is (31, 38-40). A szövettani altípust is figyelembe véve a malignitások közül DM-ben inkább adenocarcinomák, PM-ben malignus hematológiai kórképek dominálnak.

A daganat megjelenhet a myositis kialakulása előtt, vele egyidőben, illetve évekkel a myositis kimutatása után is. A daganatos megbetegedés RR-ja a myositis diagnosztizálásának időpontja körül a legnagyobb és - különösen DM-ben - évekig magas marad(hat) (3, 15). A myositishez évek múlva csatlakozó daganatok esetében felvetődik a myositis terapiája során alkalmazott immunszuppresszív szerek daganatképződésben játszott szerepe. Rheumatoid arthritises betegek körében figyelték meg, hogy az azathioprin (AZA) a lymphoproliferatív betegségek, a cyclophosphamid a

hólyagcarcinoma előfordulásának a gyakoriságát fokozza (41, 42). Akár alacsony dózisú methotrexat (MTX) alkalmazása mellett is megfigyelhető lymphomák kialakulása (43). Néhány esetben a myositis a daganatos betegség kezelése után fejlődik ki; ezekben az esetekben a myositis a tumor terápiájának késői szövődménye is lehet (hydroxiurea, interferon-alfa) (44). Érdekes – ez előbbieknél részben ellentmondó – megfigyelés, hogy a cytotoxikus terápiában részesülő myositises betegek körében a daganatos betegségek rizikója nem növekszik (45).

3. Etiológia és patomechanizmus

A malignus daganatok és myositisek együttes előfordulásának oka egyelőre ismeretlen. Az alábbi tényezők etiológiai szerepe vetődik fel (46):

- paraneoplasziás szindróma - a daganat *által* termelt bioaktív anyagok, az izom és bőr antigénekkkel is reagáló immunválaszt váltanak ki, valamint károsítják a vaszkuláris endothel sejteket (47)
- a tumor *ellen* kialakuló immunreakció a tumorantigének ellen, amely a bőr és izomantigénekkkel való keresztreakció során autoimmun reakciót eredményez
- a károsodott immunrendszernek közös oki szerepe lehet a tumor és myositis keletkezésében (45)
- a myositis kezelésére használt cytotoxikus ágensek iatrogen hatásként malignus transzformációt válthatnak ki (cyclophosphamid (CYC), MTX, cyclosporin A (CyA))
- közös környezeti tényezők (vírusok, kémiai ágensek), melyek egyben carcinogének és az immunológiai imbalance és reakció kiváltásában is szerepük van (bár a myositisekkel társuló daganatféleségek heterogenitása miatt a vírusok, carcinogének és a keresztreaktivitás kóroki szerepe kevésbé valószínű) (38).

A myositises betegek szérumában 20-30%-ban mutathatók ki a betegség patomechanizmusában fontos szereppel bíró, a betegségre nézve nagyfokú specificitással rendelkező, és a betegség aktivitásával is korreláló myositis specifikus autoantitestek (MSA). Az MSA alcsoportok alapján tünetekben, lefolyásukban, prognózisban egymástól eltérő szerológiai alcsoportok különíthetők el (48, 49). A leggyakoribb autoantitest az antiszintetázok közé tartozó anti-Jo-1, amely a hisztidil-tRNS ellen irányul. DM-ben és TTM-ben a nucleolus protein (helikáz) ellen termelődő anti-M2-autoantitestet észlelték (47).

Genetikai eltérések

A myositisek genetikai hátterének feltérképezése 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 a különböző MHC gének jelenléte. Az elsőként publikált ilyen faktor az MHC-I alosztályba tartozó HLA B8 és az MHC 2 alosztályba tartozó HLA –DR3 gén volt (50). 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 amerikai és európai kaukázusi betegeken (50, 51). Fehér bőrű betegeken a HLA-DQB1*0201 allélok fokozott gyakoriságát találták (51), míg az afroamerikai és mexikói-amerikai populációban kizárólag a HLA DQA1*0501 allélok dominanciáját igazolták (52). 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 (53). Megállapították, hogy az IIM egy heterogén szindróma, felosztható több alcsoportra a klinikai, szerológiai és immungenetikai arculat alapján, és e tényezők között sokszor

bizonyítható a kapcsolat. Például HLA DQA1*0501 allélok dominanciáját találták az antisynthetase szindróma 87,6%-ában és anti-PM-Scl és anti-Ku antitestek esetében 100%-ban (54). A daganatokkal való társulás esetében az irodalmi adatok nem találtak olyan HLA asszociációt, mely megkülönböztető jel lenne (55).

4. Klinikum

Myositisek klinikai sajátosságai

Izomgyengeség: Típusosan szimmetrikus, és főleg a proximalis végtagövi izmok érintettek. Az izomgyengeség mind az alsó, mind a felső végtagokon kialakul, súlyos esetekben a beteg teljesen ágyban fekvővé válik. A distalis izomzat is lehet érintett, főleg a későbbi kórlefolyás során. Az izomgyengeséget myalgia is kíséri az esetek 20%-ában. Emiatt nehéz az öltözködés, fésülködés, lépcsőn járás, székből való felállás. Érintettek lehetnek a nyak hajlító izmai is. Az izomgyengeség lassan kialakuló, de progrediáló, gyakran az érintett izmok atrophíája is kíséri.

Bőrtünetek DM-ben (2. táblázat): Lehetnek a betegségre specifikus pathognomikus tünetek, karakterisztikus, más autoimmun megbetegedésre (pl. szisztémás lupus erythematosus (SLE)) is jellemző tünetek, és ritkább tünetek. A bőrtünetek általában megelőzik az izomtünetek kialakulását.

2. táblázat. A dermatomyositis bőrtünetei.

Pathognomikus tünetek	Gottron papula	Vörhenyes papulák a kéz MCP és PIP ízületei felett
	Gottron jel	Vörhenyes maculák oedemával vagy anélkül a kéz IP ízületeinek dorsalis felszínén, olecranonon, patellán
Karakterisztikus tünetek	Heliotorp rash	Periorbitalis erythema a szemhéjakon oedemával.
	Periungualis teleangiectasia	
	Szimmetrikus macularis erythema	A kéz dorsalis felszínén, az alkar és kar extensor felszínén, a vállon (sáltünet), a nyakon és mellkason a ruhakivágásnak megfelelően (V-jel), valamint az arc centrális részén.
Ritkább tünetek	Teleangiectasia superficialis	Mellkason, háton, vállakon
	Calcinosis cutis	
	Pruritus	
	Poikiloderma atrophicans vasculare	
	Hypo- és/vagy hyperpigmentáció	
	Vesiculobullosus laesiók	
	Erythroderma	
	Livedo reticularis	
	Leukocytoclasticus vasculitis	
	Anasarca	

Myositisre jellemző szisztémás tünetek: A felső garatizomzat érintettsége miatt félrenyelés alakulhat ki (oropharyngealis dysfunctio). A nyelőcső érintettsége következtében nyelési panaszok, fájdalom alakul ki (dysphagia). A gyomor-bélrendszer izmainak megbetegedése miatt motilitási zavart észlelünk. Jelentkezhet dysphonia is. A légzőizmok érintettsége súlyos esetekben vezető tünet lehet, főleg a tumorról asszociált esetekre jellemző: dyspnoehoz, légzési elégtelenséghez vezethet. A tüdőparenchyma érintettsége esetében intersticiális tüdőbetegség (intersticial lung disease (ILD)), alveolitis, tüdőfibrosis

alakulhat ki. Légzésfunkciós vizsgálattal restrictiv légzészavart lehet kimutatni. A szívizomzat érintettsége ritka, de súlyos esetekben ingerképzesi és vezetési zavar, myocarditis, pericarditis, cardyomyopathia, cardialis decompensatio is felléphet.

Szisztémás autoimmun betegségekre jellemző általános tünetek: leggyakoribb a Raynaud-szindróma. Kapillármikroszkópos vizsgálattal mind DM-ben, mind PM-ben előfordulnak a scleroderma kapillárismintázatára jellemző avascularis zónák. Gyakori az arthralgia is.

Általános tünetek: rossz közérzet, láz, gyengeség, hőemelkedés, fogyás fordul elő a leggyakrabban.

5. Diagnosztika

A laboratóriumi eltérések közül a legjellemzőbb a szérum kreatin-kináz (CK) szintjének emelkedése, amely a betegség aktivitásának idején 90%-ban észlelhető (a normál érték akár 5-50-szeresére is emelkedhet!). Szerepe van a terápia hatékonyságának monitorozásában is. A szérum laktát dehidrogenáz (LDH) és glutamát-oxálecetsav-transamináz (GOT), glutamát-piroszőlősav transamináz (GPT) és aldoláz aktivitás szintén emelkedik. A gyulladás nem specifikus jeleit észleljük: gyorsult Westergreen (We), emelkedett C-reaktív protein (CRP), leukocytosis, thrombocytosis. A komplement komponensek szintje (C3, C4) is magasabb lehet. Immunszerológiai eltérések közül az anti-nuclearis faktor (ANF) 50-90%-ban, a reuma faktor (RF) 10-20%-ban pozitív (56).

Az IIM-s betegekben kiemelkedő diagnosztikai fontosságú a szérum autoantitestek megjelenése. Egyéb autoimmun betegségekre jellegzetes autoantitestek a myositises betegek szérumból is kimutathatók lehetnek: anti-PM-Scl 5-10 %-ban, anti-Ku 5 %-ban, anti-SSA 25 %-ban, anti-SSB 15 %-ban, anti-U1RNP 12%-ban, anti-U2RNP 2%-ban, anti-U3RNP 1%-ban megjelenik myositises betegekben is. Ezzel szemben az ún. myositis-specifikus autoantitestek főleg myositises betegekben igazolhatóak. Ezek a

fehérjeszintézisben résztvevő citoplazmatikus proteinek, illetve ribonukleinsavak ellen irányulnak. Példák: az anti-Jo-1 hisztidil-tRNS-szintetáz ellenes autoantitest ezen betegek 20-30%-ában van jelen, ilyenkor az anti-szintetáz szindróma tüneteit észleljük: szimmetrikus nem erosiv arthritis vagy arthralgia, láz, ILD, mechanikus kéz (43); ez az IIM egyik legsúlyosabb formája, a tüdő érintettsége miatt rossz prognózissal. Anti Mi-2 208 kD helikáz ellenes antitest 4-14%-ban mutatható ki primer myositisben és TTM-ben is leírták.

EMG (elektromyographia): myositisekben karakterisztikus EMG tünetek vannak: ilyenek pl. a kis amplitúdójú polifázisos hullámok, a magas frekvenciájú tüskék, illetve a spontán fibrillációk és pozitív meredek hullámok.

Izombiopsia: A diagnózis felállításában a szövettani vizsgálatnak döntő szerepe van. Immunhisztokémiai vizsgálattal az IIM-t el lehet különíteni az egyéb myopathiáktól.

Az extraskeletális, extramuscularis érintettség felmérése: hasi ultrahang, mellkas röntgen, légzésfunkció, elektrokardiogramm (EKG), echocardiographia, kapillár mikroszkópia, fül-orr-gégészeti vizsgálat, gyomor-bél passage, nyelőcső röntgen. Tumorkutatás esetén, mely főleg DM betegek esetében indokolt: computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) vizsgálatok, endoscopos vizsgálatok, nőgyógyászat, urológiai vizsgálat, tumormarkerek analízisére kerül sor.

6. Kezelés

Az IIM-ek lassan progrediáló izomgyengeséget okoznak, mely hosszú távon akár teljes mozgásképtelenséghez vezethet. Fontos a kezelés (3. táblázat) mielőbbi elindítása, hogy megakadályozzuk az izomkárosodást, az ízületi kontrakturák kialakulását, a relapszusokat. Az első tünetek megjelenése után legfeljebb 3 hónapon belül el kell indítani a korai, agresszív terápiát. A kezelési modalitás megválasztásánál a klinikai tünetek

súlyosságát vesszük figyelembe. Az elsővonalbeli terápiát a glükocorticoidok jelentik. Mivel ezirányú placebo-kontrollált vizsgálat soha nem készült, az optimális dózis megválasztása és a kezelés hosszának megszabása részben empirikus alapon, egyénre szabottan történik. A myositises betegek mintegy 60%-a reagál a glükocorticoid kezelésre. Ha 2 hónapig tartó terápia után izomerő növekedés jeleit nem észleljük, váltani kell második vonalbeli immunszuppresszív ágensekre. A steroidok mellékhatásai tovább ronthatják a beteg állapotát, osteoporosis, csont fracturák, és asepticus csontnecrosis, gyomorfekély tüneteire is kell figyelni. A betegek 40%-ban szükség van második vonalbeli terápiára (MTX, CyA, AZA, CYC). A refrakter esetekben megpróbálható iv. immunglobulin adása, esetleg plasmapheresis is. Bizonyos esetekben a glükocorticoidok második vonalbeli szerekkel való kiegészítése lehet indokolt kezdettől fogva: 1. ha a beteg állapota rohamosan romlik, 2. súlyos dysphagia, légzőizom-érintettség, oropharingealis érintettség, ILD vagy vasculitis jelenléte esetében, 3. ha kimutatható a szérum anti-szintetáz antitest, illetve 4. a glükocorticoid dózisonak a mellékhatások miatti mérséklése esetében.

A bőrtünetekre hydrochloroquine használatos, valamint fényvédelem ajánlott. A kezelés része a fizikoterápia, gyógytorna.

3. táblázat Az IIM klasszikus terapiája

Elsővonalbeli	glücocorticoid	Kezdő dózis 0,5 -3 mg/kg/nap 3-4 hétig. 10 héten át másnaponta 5 mg-al mérsékeljük. A fenntartó dózis individuális.
Második vonalbeli	Methotrexat	Kezdő dózis 7,5 mg/hét per os, hetente 2,5 mg-al emelhető 25 mg/hét dóziséig
	Cyclosporin A	Kezdő dózis 5 mg/kg/nap, melyet 1-2 hónap után 3,5-2,5 mg/kg/nap-ra lehet csökkenteni
	Azathioprin	Kezdő dózis: 2-3 mg/kg/nap. 300 mg/nap dóziséig emelhető. Fenntartó dózis terápiás választól és leukocytaszámtól függően.
	Cyclophosphamid	Per os. 2-3 mg/kg/nap, vagy infúzióban 500 mg 4 hetente 3-6 alkalommal
Egyéb	Intravénás immunglobulin (IVIg)	1 g/kg naponta 2 napig, vagy 0,5 g/kg 5 napig, ciklusokban 3-6 hónapig
	plasmapheresis	Súlyos refrakter tünetek esetén

7. Kórlefolyás és prognózis

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegek túlélését befolyásolja a klinikopathologiai alcsoport, a szerológiai alcsoport (lásd antiszintetáz szindróma súlyosabb klinikai képpel), a kor, a nem, a myositises tünetek súlyossága, az extramuscularis érintettség, az első tünet jelentkezése és a kezelés elindítása között eltelt idő.

A tumorrall társult esetekben gyakran a myositis felismerése után derül fény a malignus folyamatra, azonban az sem ritka, hogy, a tumor kerül előbb felismerésre. Az esetek egy részében a myositis és a daganatos betegség diagnózisa között több mint 1 év telik el. A TTM prognózisát legtöbbször a malignus betegség stádiuma szabja meg, olykor azonban a súlyos légzési tünetek és szövödmények vezetnek a beteg halálához. Fontos

azonosítani azokat a myositises betegeket, ahol a folyamat háttérében a malignus betegség áll, részben mert a rákos alapbetegség oki terápiájának eredményessége esetén a myositis tünetei is javulnak: számos esetben írták le a myositis regresszióját a daganat műtéti eltávolítása, kemoterápiája, sugárterápiája után (10-16). Amennyiben a myositis tünetei nem javulnak, az alapbetegség, a rák progressziója állhat a háttérben. A primer myositises betegek 5 éves túlélése az 1940-es években 50% körüli volt, jelenleg 90%; mindehhez a korszerű diagnosztika, és az immunszuppresszív terápia bevezetése vezetett. A tumor-asszociált esetek 5 éves túlélése azonban továbbra is kiábrándító: 10 % körüli egy japán tanulmány adatai alapján (57).

II. MOZGÁSSZERVI TÜNETEK FORMÁJÁBAN MEGJELENŐ PARANEOPLASIÁS SZINDRÓMÁK

A paraneoplasia jelentkezhet bőrtünetek, neurológiai tünetek formájában, megjelenhet haematológiai, haemostaseológiai, endocrin, nephrológiai szindrómák képében, illetve reumatológiai kórképeket is utánozhat (58-59). A paraneoplasias szindróma etiológiája sokszor ismeretlen. A malignus betegségek kb. 10%-a társul a daganat okozta pathológiás tünetekkel.

Amikor daganatos beteg esetében ízületi, izom-, csontfájdalommal találkozunk, elsősorban csontáttétek jelenléte, a daganatnak a környező szervekre való helyi terjedése, kompressziója merül fel a tünetek háttérében. Amennyiben ezt radiológiai vizsgálatokkal (csontscan, röntgen, CT, MRI) nem tudjuk kimutatni, gondolni kell paraneoplasia lehetőségére is, főleg, ha a tünetek nem javulnak a szokásos reumatológiai kezelésekre, hosszasan fennállnak, vagy ha a daganat sikeres eltávolítása, kemoterápiája, sugárkezelése után a daganat regresszióját a reumatológiai tünetek javulása is követi. Tumor recidíva, relapszus esetében a paraneoplasias tünetek ismét megjelenhetnek (58-59).

Paraneoplasia esetében a daganat és áttétei közvetlenül nem érintik (infiltrálják) a mozgásszerveket. A tünetek jól definiált szisztémás autoimmun kórképek formájában vagy immunopathológiai kórképekhez hasonló (pl. SLE-like, scleroderma-like, stb.) jelentkezhetnek. A paraneoplasias tünetek évekkal megelőzhetik a daganatos betegséget, de azzal egyidőben is jelen lehetnek (58-59).

1. Pathogenesis

A paraneoplasias tüneteket maga a daganat hozza létre az általa termelt biológiai mediátorok, hormonok, peptidek, illetve az antitumor immunválasz cytotoxikus lymphocytái, autokrin és parakrin mediátorai révén. A tumorszövet által termelt, immunválaszt is indukáló, humorális aktivitással rendelkező anyagok természetüket tekintve lehetnek hormonok, peptidek, cytokinek, ellenanyagok. Ezen humorális faktorok a szervezet távoli pontjain is hatnak, így pl. a daganat által termelt parathormon-szerű peptid (PTHrP) malignus hypercalcaemiát okozhat. A tumorokhoz társuló csontbontásban kiemelt szerepe van a RANK (Receptor Activator of Nuclear factor κ B)-RANKL (RANK-ligand) kölcsönhatásnak, amely az osteoclast formációt, illetve aktivációt segíti elő, valamint az apoptózis gátlása révén meghosszabbítja az osteoclastok túlélését, ezzel növeli a csontfelszívódást. Bizonyos tumorok szolubilis RANKL termelése révén indirekt módon okoznak malignus hypercalcaemiát (60). Carcinoid tumorokban is kialakulhat myopathia, melyet valószínűleg a daganat által termelt szerotonin vagy hisztamin vált ki. Tüdőrákos betegeknél a hyperthrophias osteoarthropathia (HOA) patogenezisében szerepe van a vascularis endothelialis növekedési faktornak (VEGF) és thrombocyta derivált növekedési faktornak (PDGF), ezen esetekben magas VEGF és PDGF szérumszinteket tudtak kimutatni. A daganat műtéti eltávolítása után ezen mediátorok serumszintjei csökkennek (58-59).

A megváltozott immunvédekezés, illetve különböző *autoantitestek* szerepet játszhatnak mind a daganat, mind a paraneoplasziás tünetek kialakulásában. A reumatológiai kórképekkel kapcsolatosan gyakran kapcsolatba hozott autoantitestek az antinukleáris antitestek (ANA) és a kettősszállú DNS elleni autoantitest (anti-dsDNS) (59). A daganatokkal asszociált DM-es betegek szérumában ugyanakkor gyakran magas az anti-Mi-2 autoantitest titer. A szisztémás sclerosis (SSc) formájában megjelenő paraneoplasia esetében antitopoisomerase-1 elleni autoantitest jelenlétét mutatták ki. A II. típusú kollagén elleni immunválasz lehet felelős a relabáló polychondritis tüneteinek megjelenéséért (58, 61).

DM-ben a daganat által termelt bioaktív mediátorok indukálnak immunreakciót az izomrostok és a bőr ellen (45). Az I-es típusú cryoglobulin egy monoklonális protein, IgG vagy IgM, amely lymphoproliferatív kórképekben jelentkezik, e betegekben vasculitis, arthralgia, arthritis tünetei jelentkeznek (61). A késői Raynaud-szindróma létrejöttében is szerepe van a cryoglobulinaemiának, immunkomplex-mediált érszűkületnek. A palmaris fasciitis és polyarthritis patogenezisében a profibrotikus aktivitású tényezők, mint a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) és a szöveti növekedési faktor játszhatnak szerepet (62).

A daganat által termelt hormonális faktorok is felelősek lehetnek a tünetek kialakulásáért. Hormon eredet feltételezhető pl. a palmaris fasciitis, arthritis esetében, mely főleg idős nőknél jelentkezik; a háttérben rendszerint valamilyen nőgyógyászati malignoma áll. A szérum ösztrogén szint is jellemzően magasabb ezen esetekben (63).

Más vizsgálatok a *celluláris* immunitás szerepét emelik ki. A cytotoxikus CD8⁺ lymphocytáknak szerepük lehet a tumor ellenes immunitásban, erre példa a paraneoplasticus cerebellaris degeneratio (59).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

BETEGEK

A tanulmányban a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék Dermatomyositis/Polymyositis Szakrendelése által 1985-2006 között gondozott betegek vettek részt. A betegeknél a klinikai és laboratóriumi paraméterek retrospektív elemzését végeztük, a rendelékezésünkre álló klinikai dokumentációk alapján. A kor, nem adatain kívül vizsgáltuk a klinikai tüneteket: izomtünetek, bőrtünetek, általános tünetek, más autoimmun kórképekben jelentkező tüneteket. Összehasonlítottuk a TTM eseteket a primer myositises esetekkel, kiemelve a TTM-es betegek klinikai jellemzőit. Vizsgáltuk a laboratóriumi eltéréseket, LDH, CK, tumormarkerek változásait, az immunszerológiai eltéréseket (ANF, extrahálható nuclearis antigén (ENA), myositis-specifikus antitesteket. Lehetőségünk volt 145 primer myositises és 10 TTM beteg esetében genetikai vizsgálatok elvégzésére is. A klinikai dokumentációk alapján elemeztük a terápiás lehetőségeket és a terápia hatékonyságát.

A DM diagnózisának felállítása, a betegek kivizsgálása

A myositis diagnózisának a felállítása minden esetben Bohan és Peter kritériumrendszerén alapult (4, 5) (4. táblázat).

4. táblázat. Az IIM diagnosztikus kritériumai Bohan és Peter szerint

I	A proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége, dysphagiával, a légzőizmok érintettségével vagy anélkül
II	CK, LDH, GOT, GPT emelkedett a harántcsíktolt izmok károsodására utalnak
III	Kóros EMG: myopathiara jellegzetes triással. kis amplitúdójú, rövid időtartamú, polifázisos hullámok magas frekvenciájú tüskék spontán fibrillatio és pozitív, meredek hullámok
IV	Izombiopszia pozitív kórszövettani lelete: mononukleáris sejtes infiltráció, phagocytosis, necrosis, az izomrostok degenerációja és regenerációja, kapilláris elzáródás, kötőszövet felszaporodás
V	DM esetében pathognomikus bőrtünetek jelenléte (Gottron jel, Gottron papula, heliotrop rash, erythema a ruhakivágásnak megfelelően)

Definitívnek tekintettük a diagnózist, ha PM esetében az 1-4, DM esetében az 1-5 kritérium tünetek jelen voltak. Az IIM diagnózisa valószínű, ha a PM esetében az 1-4 tünetek közül 3, DM esetében 2 teljesül, és jelen vannak a bőrtünetek.

Szisztémás érintettség:

ILD: a mellkas röntgenen és/vagy a CT vizsgálattal bibasiláris interstitialis fibrosisnak, illetve alveolitisnek megfelelő kép ábrázolódott, valamint restriktív légzésfunkciós eredményeket kaptunk.

Kardiális manifesztáció: ingerképzési, vezetési zavarok, myocarditis, pangásos szívelégtelenség háttérében az elvégzett vizsgálatokkal más ok nem volt kimutatható.

Légzőizom-érintettség: a légzésben résztvevő diaphragma, illetve egyéb légzési segédizmok érintettsége légzési elégtelenség, csökkent vitál kapacitás képében jelentkezik, súlyos esetekben gépi lélegeztetésre van szükség. Vércső analízissel először hypoxia, majd súlyosabb esetekben hypoxia és hyperkapnia mutatható ki.

Definíciók:

I. Myositisek betegség aktivitása, kórlefolyás

- **Aktív betegség:** proximális izomgyengeség tünetei fennállnak, a CK és vagy LDH szérumszintje emelkedett, DM-ben jelen vannak a típusos bőrtünetek.
- **Remisszió:** megállapítható az izomtünetek javulása, a szérumszintje normalizálódik, a bőrtünetek szanálódnak.
- **Relapszus:** a myositis 6 hónapos remissziója után az aktív tünetek jelentkeznek.

A kórlefolyás lehet krónikus, amikor nem sikerül remissziót elérni, lehet mono- vagy polifázisos, az aktív és remissziós szakaszok váltakozásától függően.

MÓDSZEREK

1. EMG vizsgálat: A DEOEC Neurológiai Klinikájának laboratóriumában történt, proximális és distális izmon is elvégezték a vizsgálatot Buchtal-féle módszerrel. PM/DM esetében karakterisztikus jeleket észleltünk.
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 biopszia helye: m. biceps brachii, m. deltoideus, m. vastus lateralis, m. quadriceps femoris. A műtétet helyi érzéstelenítésben végezték. A szövettani feldolgozás során használt eljárások: haematoxin-eosin festés, Gömöri trichrom festés, oil-red festés, szükség esetén immunhisztokémiai vizsgálatok, elektronmikroszkópos vizsgálat. Ez utóbbiaknak nagy szerepük van az egyéb myopathiáktól való elkülönítésben. PM-ben immunhisztokémiai vizsgálatokkal kimutathatóak az izomrostokat endomysialis

körülvevő, illetve infiltráló CD8+ limfociták. DM-ben perivaszkuláris, perimysialis infiltráció van jelen, a sejtek döntő többsége CD4+ limfocita, illetve B-sejt.

3. A laboratóriumi vizsgálatokat a Központi Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézet, az immunszerológiai vizsgálatokat a DEOEC III. Belklinika Regionális Immunológiai Laboratóriuma végezte. A CK, LDH kiértékelést Roche Integra 700 automata analizátorral, az immunszerológiákat Cogent Elisa kitekkel vizsgálták. A legfontosabb laboratóriumi jel az IIM diagnosztizálásában a szérum kreatin-kináz aktivitásának az emelkedése, ami a betegség aktív szakaszában a betegek több mint 90%-ban megfigyelhető. A szérum laktát dehidrogenáz, glutamát-oxálecetsav-transzamináz, glutamát-piroszölősav-transzamináz szintén emelkedik. Ezeknek az enzimeknek nemcsak a diagnózisban, hanem a betegség követésében is fontos szerepük van.
4. A képalkotó vizsgálatok a DEOEC Radiológiai Klinikán történtek (hasi ultrahang, mellkas röntgen, has, medence, mellkas CT, MRI vizsgálatok. Ezen vizsgálatoknak a tumoros folyamat felismerése szempontjából van jelentőségük. high resolution computed tomography (HRCT) vizsgálat az ILD diagnosztizálása céljából lényeges.
5. A légzésfunkciós vizsgálatok a DEOEC Tüdőgyógyászati Klinika légzésfunkciós laboratóriumában történtek, az ILD mértékének megállapítása érdekében, melyre a restriktív ventilációs zavar utal.
6. Az EKG, szívultrahang vizsgálat, Holter monitorozás, vérgáz analízis a III. sz. Belklinika Intenzív Osztályán történtek, elemzésükkel ki tudjuk mutatni a szív érintettséget, súlyos hypoxia és hyperkapnia légzési elégtelenség mellett szólnak.
7. A körömágy kapillár mikroszkópos vizsgálat a III. sz. Belklinika mikrocirkulációs laboratóriumában történik

8. A különböző konzíliumokat (neurológia, nőgyógyászat, urológia, bőrgyógyászat, sebészet, onkológia) a DEOEC szakspecifikus ambulanciái látták el.
9. A HLA-DRB1, DQA1, DQB1 antigének különböző alléljeit szekvenciaspecifikus primerek segítségével Polimeráz Láncreakcióval határoztuk meg (GenoVision Olerup SSP) (III. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratórium).

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 betegcsoport demográfiai jellemzése és alcsoportok vizsgálata során rutin deskriptív statisztikai módszert alkalmaztunk. Az egyes betegcsoportok összehasonlítása a változók normális, illetve nem paraméteres eloszlásából, valamint folytonos, illetve diszkrét voltától függően az alábbi tesztekkel történt: Student-féle t próba, Mann-Whitney teszt, Fisher-féle egzakt próba, χ^2 próba.

EREDMÉNYEK

A TUMORHOZ ASSZOCIÁLT MYOSITISEK KLINIKAI JELLEGZETESSÉGEI

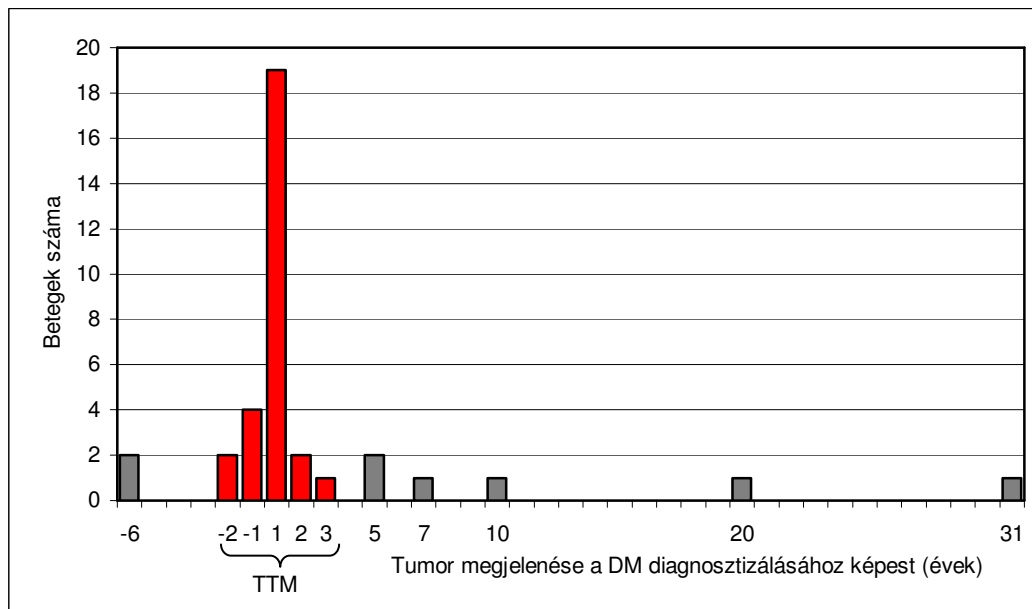
A vizsgálatban résztvevő betegek klinikai és demográfiai jellegzetességeit az 5. táblázat szemlélteti. A gondozott betegek száma összesen 309, ebből DM 103 beteg, PM 206 beteg. A 206 PM beteg közül 7 esetben találtunk tumorral történő társulást (3,3%). 103 dermatomyositises betegből 30 esetben diagnosztizáltunk tumort (28,8%). Ezek alapján a DM/PM betegeknél összesen 37 esetben talákoztunk myositis és tumor társulással (11,9%).

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 utáni 3 hónapban diagnosztizáltuk (16,2%), 11 beteg esetében 4-12 hónap múlva (29,7%), 3 betegnél (8,1%) 13-36 hónappal a myositis megjelenése után, és 6 beteg esetében több, mint 5 év telt el a myositis és tumor megjelenése között (16,2%). 4 betegünkönél 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 paraneoplasziás eredetűnek (28):

- ha a tumor kevesebb, mint 2 évvel előzte meg a myositis tüneteit
- ha a myositis tüneteinek fennállása után 3 éven belül került sor a rákos folyamat diagnosztizálásra.

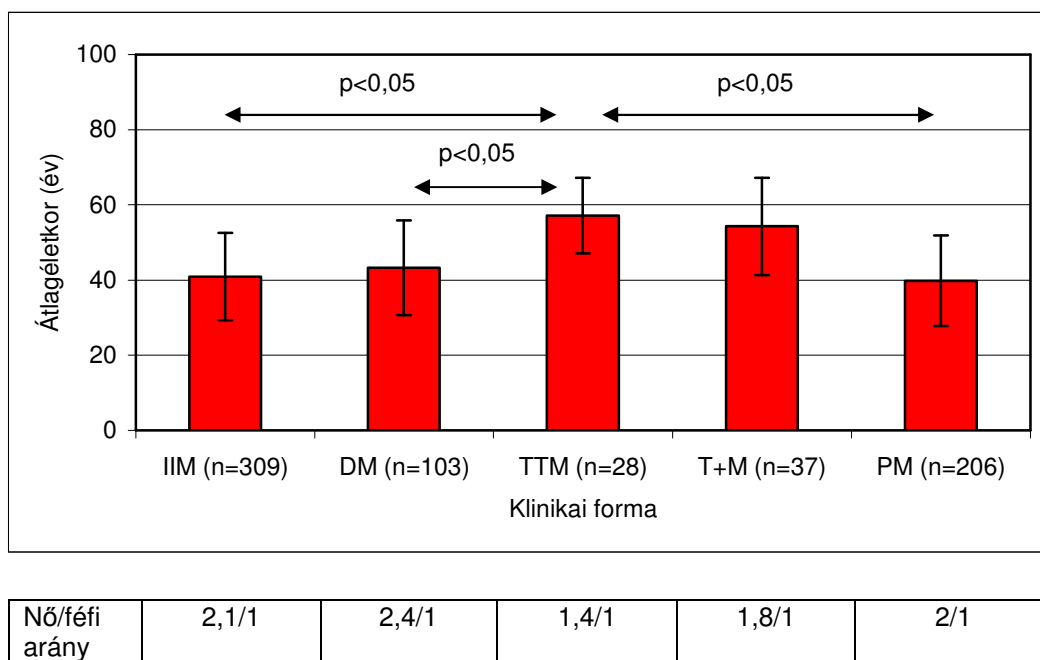
A 37 tumoros DM/PM betegünk közül 28 felelt meg ezen - szigorúbb - kritériumoknak, az alábbiakban csak ezeket referáljuk TTM betegként. Az értékelésben nem vett részt az a 2 eset, ahol a daganat több mint 5 évvel a myositis tünete előtt jelentkezett, az a 6 eset, ahol a myositist követően több mint 5 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) (1. ábra).



1. ábra. A tumor megjelenése a DM diagnosztizálásához képest években.

Beteganyagunkban a primer DM betegek átlagéletkora a diagnóziskor kisebb a TTM betegekéhez (a myositis diagnózisakor betöltött életkort vettük alapul) képest, s az eltérés szignifikánsnak bizonyult (2. ábra). 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.



2. ábra. Myositises betegeink főbb demográfiai és klinikai jellemzői

A tumorral asszociált myositis (37 beteg adata) esetében vizsgáltuk a diagnosztizált malignus betegségek szövettani altípusait és a daganat lokalizációját. Az alábbi, 5. táblázatból kitűnik, hogy gyakori az emlődaganat és a gastrointestinalis daganat, amit a gyakorisági sorrendben a tüdődaganat követ (46, 64).

5. táblázat. Tumorral társult myositises betegek daganatának lokalizációja és szövettani típusa (37 beteg, 1 betegnél 4 tumor is jelen volt)

Betegek száma	Tumor lokalizációja	Szövettani altípus
9	emlő	ductalis, lobularis invazív carcinoma,
4	gyomor	adenocarcinoma
5	vastagbél	adenocarcinoma
2	ephypharinx	planocellularis carcinoma
5	tüdő	adenocarcinoma, kissejtes tüdőrák
1	húgyhólyag	transitiocellularis carcinoma
1	petefészek	cystadenocarcinoma
1	bőr	melanoma malignum
1	prostata	adenocarcinoma
2	lágyrész	Kaposi sarcoma
1	agy	ependymoma
1	vese	világossejtes veserák
2	nyirok	NHL, T sejtes lymphoma
2	cervix	cystadenocarcinoma
3	endometrium	carcinoma

Ha nem számolunk azzal a 9 beteggel, akinél a daganat és myositis megjelenése között valószínűleg nincsen ok-okozati összefüggés, DM/PM betegeinknél 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-, petefészek tumor és 1 esetben NHL igazolódott, míg a 4 PM betegünkönél 1 emlő-, 1 tüdő-, 1 cervix tumor és 1 esetben T-sejtes lymphoma jelentkezett. A leggyakoribb szövettani altípus az adenocarcinoma volt (6., 7. táblázat).

6. táblázat. Tumorral társult polymyositis-es betegek jellemzői (T+M, 7 beteg)

Sor-szám	Életkor (év)	Nem	Myositis-tumor dg. közti idő (hónap)	Lokalizáció	Szövettan	Túlélés (hónap)	Myositis terápiája	Tumor terápiája	Halálok
1	47	nő	0	emlő	duct.	12	s	műtét, kemo., sugár	
2	20	nő	+240	végbél	adenocc.	252	s, CYC	kemo.	
3	67	nő	+13	tüdő	adenocc.	12	s	műtét, sugár	
4	43	nő	+71	emlő	ductalis	85	s	műtét	
5	51	nő	+5	cervix	carcinoma	26	s, IG, p.fer	sugár	
6	23	nő	+372	colon	adenocc.	372	Im, CyA	műtét	
7	44	férfi	-1	nyirok	T sejt lym.	27	hs	kemo.	

7. táblázat. Tumorral társult dermatomyositises betegek jellemzői (T+M, 30 beteg)

Sor-szám	Életkor (év)	Nem	Myositis-tumor dg. közti idő (hónap)	Lokalizáció	Szövettan	Túlélés (hónap)	Myositis terápiája	Tumor terápiája	Halálok
1	52	nő	+8	emlő	duct	21	s, hs, CyA, IG	műtét, kemo., sugár	pneumonia
2	47	nő	+1	cervix	carcinoma	8	s, hs	műtét	
3	47	férfi	+10	epipharinx	planocell.	12	s	sugár	
4	60	férfi	+60	bőr	melanoma	144	s, Im	műtét, sugár	
5	40	nő	+120	endometrium	carcinoma	152	s, CyA	műtét, sugár	
6	57	férfi	+3	prostata	adenocc.	46	s	műtét, hormon	
7	80	férfi	+2	hólyag	transitioc.	2	s	műtét	
8	12	férfi	+2	agy	ependyn.	156	s	műtét, sugár	
9	46	férfi	+7	epipharinx	planocell.	96	s, hs, CyA, IG	sugár	
10	68	nő	+8	tüdő	adenocc.	7	s, CYC	kemo.	
11	46	nő	+1	emlő	ductalis	132	-	műtét	
12	72	nő	+12	nyirok	NHL	48	s	kemo.	kardiális
13	45	nő	+9	bőr	Kaposi	25	hs, CyA, MTX	sugár	
14	68	férfi	+1	tüdő	adenocc.	2	s	-	légzési elégtelenség
15	71	nő	+12	emlő	ductalis	60	s	sugár, műtét, kemo.	
16	53	férfi	+12	gyomor	adenocc.	13	hs	műtét	légzési elégtelenség
17	69	férfi	+5	tüdő	microcell	8	CyA, IG, hs	-	tumor
18	58	férfi	+5	tüdő	adenocc.	59	s	műtét	
19	58	férfi	0	gyomor	adenocc.	5	hs	-	pneumonia
20	59	nő	+84	colon	adenocc.	60	Im	műtét	
21	67	nő	+24	bőr	Kaposi	25	Mtx, s	-	tüdőembolia
22	54	férfi	+36	colon	adenocc.	36	Im	műtét	
23	44	nő	-18	petefészek	cystadenocc.	2	hs, CyA	műtét, kemo.	
24	67	nő	-72	endometrium	carcinoma	48	s, IG	műtét	
25	57	nő	-11	gyomor	adenocc.	61	s	műtét, kemo.	
26	55	nő	-19	emlő	ductalis	23	hs, Im, CyA	műtét, sugár, kemo	
27	64	nő	-5	emlő	ductalis	26	s	műtét, sugár, kemo	
28	52	nő	-4	emlő	ductalis	5	hs, CyA	műtét, kemo	pneumonia
29	48	nő	-72	emlő	ductalis	72	s	műtét, sugár	
30	55	nő	-16 -2 +9 +11	endometrium vese vastagbél gyomor	carcinoma világossejtes veseérák adenocc. adenocc.	260	s	műtét	

Rövidítések:

IG – immunglobulin, s – steroid, hs – high dose steroid, CyA – Cyclosporin-A, Im – Imuran, CYC – Cyclophosphamide (Cytosan), MTX – Methotrexat, p. fer. – plazmapheresis, kemo. – kemoterápia

A tumorral társult DM-es és tumorral nem társult DM-es betegeinkben vizsgáltuk a klinikai tünetek lefolyását, változásait (8. és 9. táblázat). A tumorral társult és paraneopláziásnak véleményezett PM betegek esetében a kis esetszámba való tekintettel ilyen összehasonlítást nem tudtunk végezni. 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 terápiarefrakter 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 szintén a TTM esetekben gyakoribb, bár a különbség a dysphagia esetében nem szignifikáns. Ugyanakkor a légzőizmok gyengeségéből fakadó légzési elégtelenség gyakran letális kimenetelű volt. Az ILD jelenléte jelentősen ritkább volt a tumoros csoportban, mint a primer myositises betegek között ($p=0,043$), csakúgy, mint a cardialis manifesztáció.

8. táblázat. Bőrtünetek vizsgálata tumorral társult és primer dermatomyositis esetében

Bőrtünetek	Tumorral társult dermatomyositis 24 beteg/100 %	Primer dermatomyositis 79 beteg/100 %
Heliotrop rash	19 (83%)	70 (89%)
Arc erythema	19 (83%)	71 (91%)
V-jel	17 (72%)	60 (76%)
Gottron papula	21 (88%)	49 (63%)
Gottron jel	16 (68%)	40 (51%)
Ulceratio	10 (44%) *	9 (12%)

* p<0,05

9. táblázat. Klinikai tünetek vizsgálata tumorral társult és primer dermatomyositis esetében

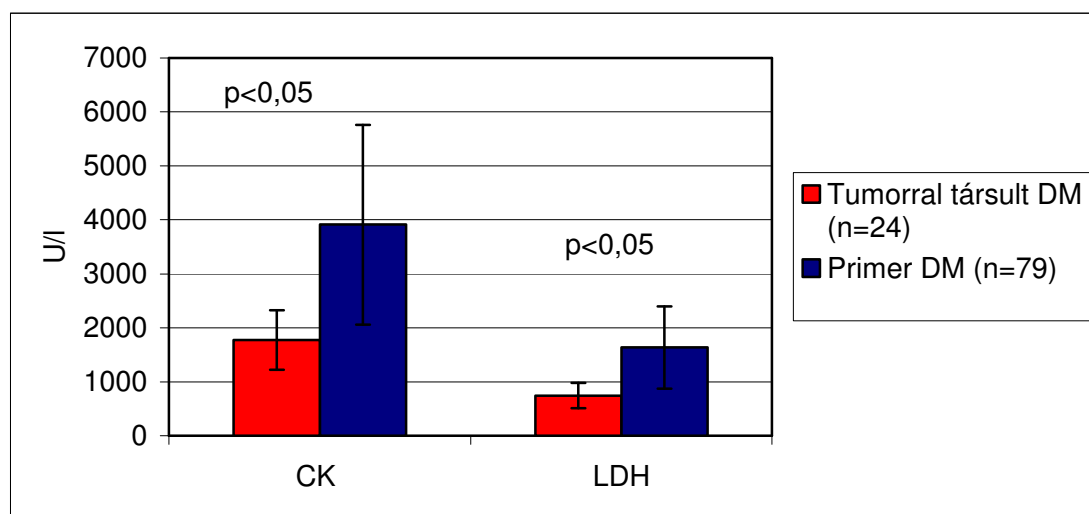
Tünetek	Tumorral társult dermatomyositis 24 beteg/100 %	Primer dermatomyositis 79 beteg/100 %
Proximális izomgyengeség	24 (100%)	79 (100%)
Distalis izomgyengeség	13 (57%)*	7 (6%)
Mozgásképtelenség	9 (39%)*	4 (12%)
Láz	0 (0%)*	22 (29%)
Arthritis	3 (16%)*	40 (51%)
Raynaud-szindróma	2 (11%)*	20 (26%)
Dysphagia	12 (50%)	28 (36%)
Oropharyngealis dysfunctio	7 (32%)	10 (13%)
Légzőizom érintettség	7 (32%)*	12 (16%)
Cardialis manifesztáció	1 (4%)*	5 (7%)
ILD	4 (19%)*	19 (25%)

* p<0,05

A TUMOR ASSZOCIÁLT MYOSITISEK LABORATÓRIUMI SAJÁTOSSÁGAI

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 antitesteket.

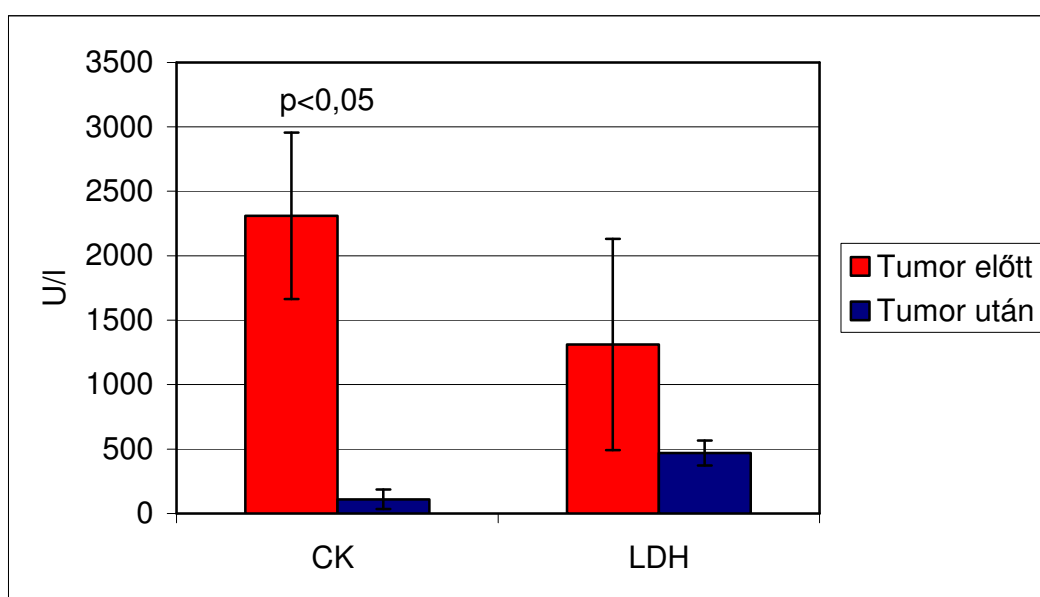
A CK és LDH aktivitás emelkedése mindkét (primer és tumorral társult myositis) csoportban megfigyelhető volt, de a primer DM-es betegeknél kifejezettebb, mint a tumorral társult esetekben ($p=0,039$ és $p=0,047$ a CK és LDH értékekre vonatkoztatva) (3. ábra).



3. ábra. Harántcsíkolt izmok gyulladását jelző enzimek vizsgálata a tumorral társult és primer DM betegeknél

Megvizsgáltuk 12 beteg esetében a tumorműtét előtti és műtét utáni CK és LDH értékeket, a csökkenés mértéke szignifikáns, ami alátámasztja a paraneoplasziás eredetet (4. ábra).

Immunszerológiai eltérések közül az ANF- és az ENA-pozitivitás szignifikánsan gyakrabban fordult elő a primer myositiseseknél, mint a TTM betegeknél (10. táblázat). Myositis-specifikus antitestek meghatározása során anti-Jo-1 jelenléte csak primer DM-ben volt kimutatható a betegek 16%-ában.



4. ábra. Tumorraal társult DM-es betegeink szérum CK és LDH értékei a tumor műtétje előtt és után (n=12)

10. táblázat. Immunszerológiai eltérések tumorraal társult és primer DM betegeknél

Myositisek típusa	Tumorraal társult dermatomyositis	Primer dermatomyositis
Betegek száma	24	79
ANF pozitivitás	4 (16%)*	30 (39%)
ENA pozitivitás	0 (0%)*	32 (41%)
Anti-Jo-1 pozitivitás	0 (0%)*	12 (16%)

*p<0,05 tumorraal asszociált dermatomyositis vs. primer dermatomyositis

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 mérésére is sor került (11. táblázat). Egy beteg esetében a CA-15-3 az érintett betegekben emlő tumor egyidejű jelenlétét jelezte. Colorectalis-, illetve gyomortumorban szenvedő betegeinknél nem észleltük a várt CEA- és CA 19-9 emelkedést. Prostatatumoros betegeinknél rectalis digitalis vizsgálattal és prostata biopsziával fedeztük fel és igazoltuk a daganatot, de a PSA szint nem volt magas. Statisztikai elemzés elvégzésére nem került sor a kis betegszám miatt, hiszen a korábbi években diagnosztizált betegeknél még nem történtek meg ezek a tumormarker vizsgálatok.

11. táblázat. Tumorra társuló myositisek tumor marker eredményeinek összehasonlítása primer dermatomyositis betegekével

Tumor markerek	Tumorra társult DM betegek (n=24)	Primer DM betegek (n=79)
CEA	2/16 (12%)	4/58 (29%)
AFP	0/16 (0%)	0/58 (0%)
CA-72-4	0/16 (0%)	2/48 (6%)
CA-19-9	2/16 (12%)	2/54 (7%)
CA-15-3	1/16 (6%)	2/54 (7%)
CA-125	3/16 (18%)	2/48 (8%)
PSA	0/16 (0%)	0/35 (0%)

A TUMORRAL TÁRSULT MYOSITISEK ÉS PRIMER MYOSITISEK GENETIKAI HÁTTERE

A myositisek genetikai hátterének felkutatása érdekében 145 IIM 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. Az eredményeket a 12. táblázatban foglaltuk össze.

Nagy arányban találtunk tumorról való társulást DQB1 03 allélok esetében. Egyetlen esetben sem volt társulás a DRB1 0301 és 01 allélok esetében, ezek lehetnek védő szerepűek.

12. táblázat. Genetikai vizsgálatok eredményei

	Összes myositises beteg (n=145)	TTM (n=10)
DRB1		
*0301	6/145 (4,13%)	0/10 (0,00%)
*01	20/145 (13,79%)	0/10 (0,00%)
*03	46/145 (31,72%)	2/10 (20,00%)
DQA1		
*0501	33/121 (27,27%)	1/9 (11,11%)
*01	75/121 (61,98%)	4/9 (44,44%)
*05	72/121 (59,50%)	4/9 (44,44%)
DQB1		
*02	56/145 (38,62%)	4/10 (40,00%)
*03	81/145 (55,86%)	7/10 (70,00%)

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

A tumorral társult myositis eseteiben a primer myositishez hasonlítva agresszívebb kezelési protokollok alkalmazására volt szükség, hiszen az izomgyulladás háttérében álló daganatos megbetegedés sikeres kezelése alapvető feltétele a myositises bőr- és izomtünetek javulásának. A daganat oki terápiája (műtét, kemoterapia, 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: CyA 9 beteg, IVIg 5 beteg, Cytosan (CTX) 2 beteg, Imuran 5 beteg, MTX 2 beteg, plazmapheresis 1 beteg. 24 beteg kapott steroid kezelést (85%), ebből 12 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 TUMORRAL ASSZOCIÁLT MYOSITISEK TÚLÉLÉSE ÉS PROGNOSZTIKAI TÉNYEZŐI

A tumorral 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 IIM

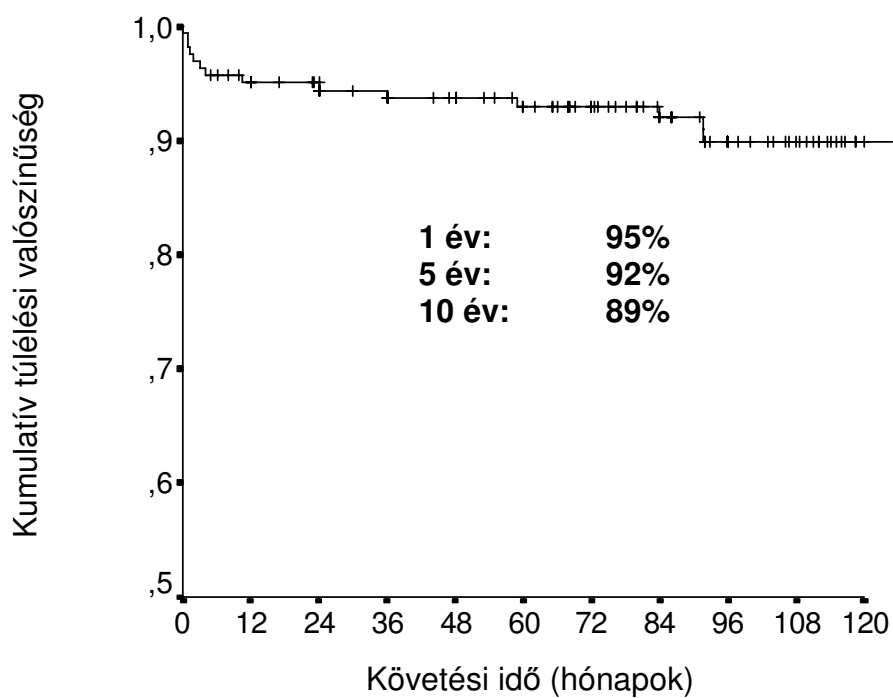
csoportban, a TTM-es betegekhez hasonlítva (5-7. ábra): a 79 DM beteg 1 éves túlélési ideje 95%-nak adódott, míg a 28 TTM beteg esetében ez csak 86%, az 5 éves túlélés pedig 56%. A 37 T+M beteg (azok, akik életük során myositisben és tumorban is szenvedtek) esetében az 1 éves túlélés 88%, az 5 éves túlélés 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 évekkel megelőzte a myositis jelentkezését, illetve évekkel 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 légzési elégtelenség, 1 beteg tüdőembolia miatt, 1 betegünk ileus miatt került műtetre és műtét után exitált, 1 beteg szív elégtelenség miatt halt meg.

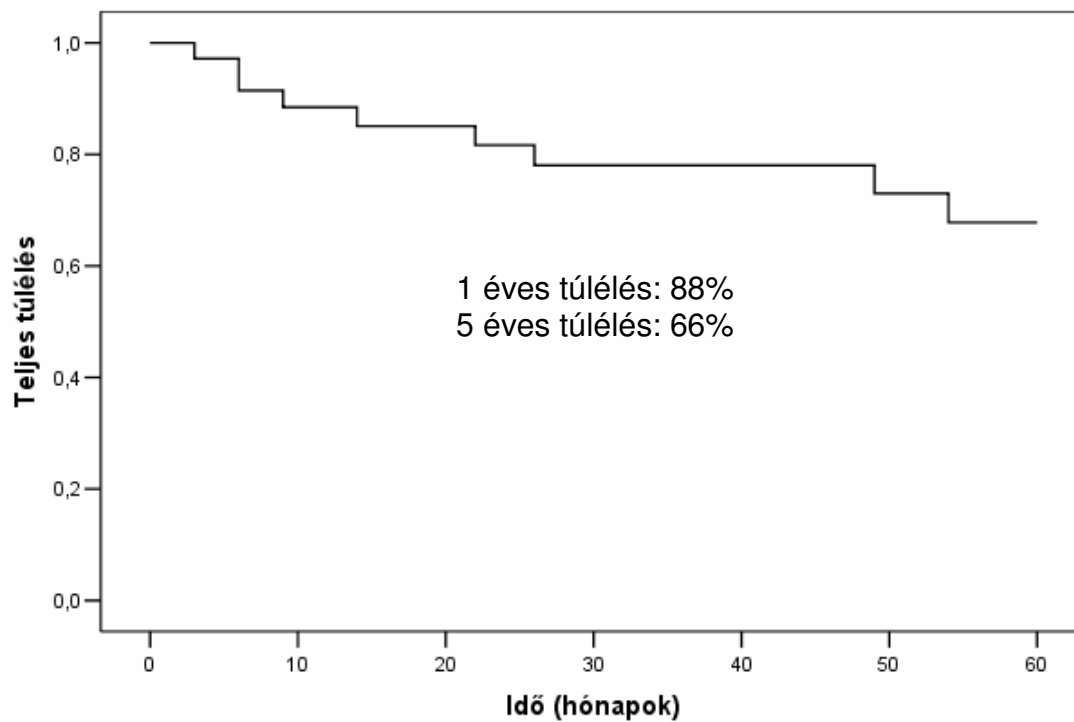
A 28 beteg közül 16 esetében (57%) került sor a daganat műtéti eltávolítására, 13 beteg (46%) kemoterápiában részesült, 11 beteg (39%) sugárterápiát kapott. 22 beteg (78%) kapott valamilyen aktív onkológiai kezelést, természetesen sok beteg többféle onkológiai kezelésben is részesült. 4 beteg esetében a súlyos légzési problémák 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.

12 TTM-es betegünkönél történt műtét után 1 hónappal CK és LDH kontroll, amit összehasonlítva a műtét előtti értékekkel szignifikáns csökkenést kaptunk, ami igazolta a myositis regresszióját. Öt esetben következett be a myositises tünetek relapszusa hónapokkal, évekkel a myositises tünetek teljes regressziója után anélkül, hogy tumorrecidívát tudtunk volna kimutatni a háttérben, aminek a magyarázata még ismeretlen.

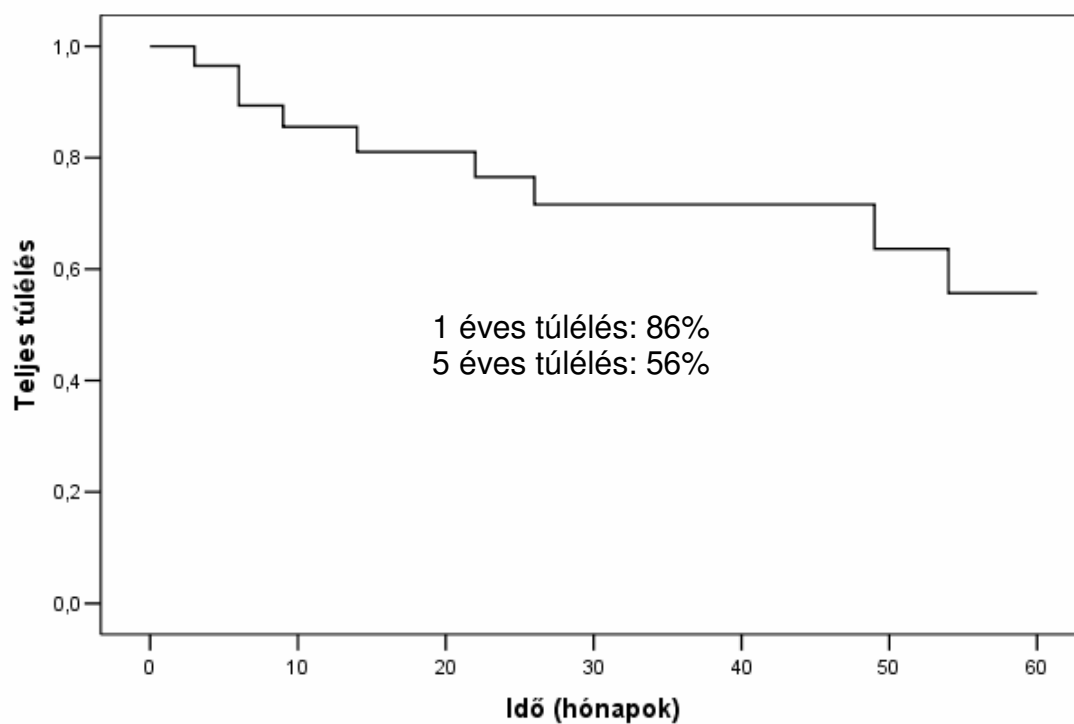
Hét esetben persistáltak a tünetek a terápia ellenére, ebből 5 beteg exitált. 16 beteg remisszióba került.



5. ábra. Idiopathiás inflammatorikus myositisben szenvedő betegek összesített túlélése (n=79).



6. ábra. 5 éves túlélési görbe (T+M) betegeknél (n=37).



7. ábra. 5 éves túlélési görbe TTM betegeknél (n=28).

A MOZGÁSSZERVI PARANEOPLASIÁS SZINDRÓMÁK OSZTÁLYOZÁSA, KLINIKAI ENTITÁSOK

Áttekintettük az irodalomban megjelent azon közleményeket, amelyek olyan tumoros betegekkel foglalkoznak, akiknél mozgásszervi paraneopláziák tünetek, szindrómák jelentkeztek. Ezek birtokában, hozzátéve saját tapasztalatainkat a mozgásszervi tünetek formájában megjelenő szindrómákat a 13. táblázat alapján csoportosítottuk. A felosztásba nem került bele a myasthenia és a Lambert-Eaton szindróma, amit az irodalom konzekvensen neurológiai paraneoplasiának minősít. A mi csoportosításunk eltér az eddig az irodalomban megjelentektől (46, 47, 58, 61, 63, 65-67), megpróbáltuk összesíteni és kiegészíteni a fent citált közleményekben leírtakat.

13. táblázat. Mozgásszervi tünetek (immunológiai illetve reumatológiai kórképek) formájában jelentkező paraneoplasias szindrómák osztályozása

1. Szisztémás autoimmun kórképek:
- Dermatomyositis/Polymyositis
- Lupus-szerű szindróma
- Scleroderma-szerű szindróma
- Rheumatoid arthritis-szerű szindróma
2. Vasculitisek
- Atípusos polymyalgia rheumatica
- Erythema nodosum
- Egyéb vasculitisek
3. Arthropathiák, osteopathiák
- Hyperthrophias osteoarthropathia
- Carcinoma polyarthritis
- Visszatérő polychondritis
- Relabáló szeronegatív szimmetrikus synovitis oedemával (RSPE szindróma)
- Tumor indukált osteomalacia
- Tumor-asszociált hyperurikaemia és köszvény
- Nem-metasztatikus hypercalcaemia
- Palmaris fasciitis and polyarthritis
4. Egyéb mozgásszervi paraneoplasiaák
- Reflex sympathetic dystrophia
- Eosinophil fasciitis
- Panniculitis
- Erythromelalgia
- Időskori Raynaud-szindróma

1. Systemás autoimmun kórképek

A polymyositis és dermatomyositis tumorokkal való társulását fentebb részletesen ismertettük.

Lupus-szerű szindróma. A daganatos betegségek alkalmasint utánozhatják az SLE tüneteit. Ilyenkor polyserositis, Raynaud-szindróma, antinuclearis antitest ANA jelenléte figyelhető meg. Az SLE-t utánzó paraneoplasziás szindróma etiopathogenezisében szerepet játszhat az abnormális, a szervezet számára „idegen” tumorantigénekre adott kóros immunválasz, vagy a tumor által okozott immunológiai egyensúly felbomlása (65). Mások a mitokondriális dysfunctio szerepét hangsúlyozzák. Az agresszívebb immunszuppresszív kezelésnek is szerepe lehet a daganat pathogenezisében, de ezen esetekben nem paraneoplasziáról van szó (66). Petefészek-, emlő-, tüdő-, colorectalis rák, valamint mesothelioma, hajás sejtes leukaemia, non-Hodgkin lymphoma előfordulását írták le az irodalomban SLE-szerű szindróma kapcsán (61).

Scleroderma-szerű szindróma. A daganatok közül elsősorban tüdőrák, bőrdaganatok, emlőrák, petefészek carcinoma járhat SSc-t utánzó klinikai képpel. Számos ilyen daganattal társult esetben az anti-topoisomerase-1 autoantitest jelenlétét mutatták ki (59). Egyes malignus haematológiai kórképekben is előfordulhat SSc szerű klinikai kép asszociációja (46, 67).

2. Vasculitisek

Atípusos polymyalgia rheumatica (PMR). Az összefüggés a daganatok és PMR előfordulása között nem egyértelmű. A nem típusos formában (ld. alább) jelentkező PMR felhívhatja a figyelmet a háttérben húzódó carcinoma jelenlétére, bár egyes szerzők nem találtak nagyobb tumorincidenciát a PMR-es betegek között, az átlagpopulációhoz viszonyítva (67). A tumor-asszociált PMR-ra általában egyoldali ízületi érintettség,

50 mm/h alatti, vagy 100 mm/h feletti vörösvértest süllyedés jellemző. Ugyanakkor a tumor-asszociált PMR az általában látványosan hatásos steroidkezelésre elégtelenül reagál. A felismert daganat műtéti eltávolítása rendszerint megszünteti a PMR tüneteit is. A PMR leggyakrabban vastagbél, vese-, tüdődaganattal és myeloma multiplex-szel társul (46, 61, 66).

Erythema nodosum. Amennyiben az erythema nodosum több mint 6 hónapig áll fenn, paraneoplasticus jellegű megbetegedés lehetősége merül fel (46, 68). Egy hepatocellularis carcinomában szenvedő beteg esetében az erythema nodosum 2 évvel a daganat megjelenése előtt jelentkezett, és nem reagált a szokásos szteroid kezelésre. A daganat műtéti eltávolítása után a reumatológiai tünetek teljesen regrediáltak (69).

Egyéb vasculitisek. Egyes vasculitisek (pl. polyarteritis nodosa, temporalis arteritis, Churg-Strauss szindróma, cryoglobulinaemia, Wegener granulomatosis) esetében, amelyek valószínűnek tűnő asszociációt mutatnak bizonyos daganatos betegségekkel, az érgyulladás kialakulása megelőzheti vagy követheti a daganatos megbetegedést, de azzal egyidőben is jelentkezhet. Amennyiben a vasculitis eredete nem kellően tisztázott, nincs interkurrens fertőzés vagy poliszisztémás autoimmun megbetegedés jelen és nem igazolható gyógyszer mellékhatás sem, vagy ha a vasculitis nem reagál a megszokott módon alkalmazott steroid vagy egyéb immunszuppresszív terápiára, daganat jelenlétére is kell gondolni (61). A vasculitisek háttérében előforduló daganatos betegségek gyakran haematológiai természetűek: pl. myelodysplasiás szindróma, hajás sejtes leukaemia (70, 71), Hodgkin-kór, non-Hodgkin lymphomák (71, 72). A vascularis rendszert ilyen esetekben érintő autoimmun gyulladás háttérében egyes feltételezések szerint a reticulo-endothelialis funkció zavara, mint a haematológiai kórképek által okozott immundysfunctio, állhat a háttérben (71, 73).

3. *Arthropathiák*

1. A **hyperthrophias osteoarthropathia** a tumor indukálta paraneoplasziák prototípusa. Dobverőujjak, fájdalom, a perifériás ízületek duzzanata és merevsége jellemzi. A panaszok főleg a kezujjakat, csuklókat és bokákat érintik. A röntgenfelvételek periossealis új csont képződést mutatnak. A HOA leggyakrabban tüdőrákhoz, tüdő áttétekhez, és pleurális mesotheliomához társul (74, 75). A daganat műtéti eltávolítása után a HOA általában javul. Mind a tumor-asszociált, mind a más légzőszervi megbetegedéshez társuló HOA patogenezisében szerepe van a VEGF-nek és PDGF-nek: ezen növekedési faktorok magas szérumszintjeit tudták kimutatni az érintett betegekben (46, 74, 75). A daganat eltávolítása után a szérum VEGF szint is csökken (76). HOA esetében javasolt mellkasi tumor irányú kivizsgálás. Megjegyzendő, hogy a paraneoplasziás forma mellett van primer (pachydermoperiostosis) és szekunder, nem tumoros formája is. Utóbbi főleg szív-, máj-, gyomor-bélrendszeri betegségekhez társulhat.

A carcinoma polyarthritis idős korban jelentkezik, több megjelenési formával. Utánozhatja a rheumatoid arthritist (RA), de hasonlíthat felnőttkori Still betegségre is (63). Lehet mono- vagy polyarticularis formája. Legtöbbször szeronegatív aszimmetrikus kórkép formáját ölti. Nincsen RA-ra utaló pozitív családi anamnézis, és hiányoznak a rheumatoid csomók is. Főképp az alsó végtagok érintettek, ritkábban a kisízületek. A pathogenezisben szerepe van a tumor által termelt mediátoroknak (peptidek, hormonok), illetve a tumorelles immunitás során képződő citokineknek, antitesteknek, T-sejteknek (66). A daganat sikeres kezelése általában csökkenti az ízületi fájdalmakat. Maga a daganatos polyarthritis nem reagál a szokásos steroid és non-steroid gyulladáscsökkentőkre. Összefüggést valószínű a carcinoma polyarthritis és az emlő, vastagbél, tüdő, petefészek, gyomor, nyelőcső daganatok, illetve egyes lymphoproliferatív kórképek között (61, 67). A tünetek gyakran hónapokkal megelőzik a daganat megjelenését. Ebben az esetben is a

daganat gyógyítása javítja a reumatológiai tüneteket. Sajnos jellemző, hogy a reumatológiai tünetek nem reagálnak a szokványos reumatológiai terápiákra.

A visszatérő polychondritis krónikus, gyulladásos megbetegedés, melyre a porcszövetek (fül, orr, tracheobronchiális és az ízületi porc) II. típusú kollagén elleni immunválasz okozta epizódikus gyulladása jellemző. Myelodysplasiás szindrómával való társulását közölték (77).

Relabáló szeronegatív szimmetrikus synovitis oedemával (RS3PE szindróma). Ízületi gyulladás és oedema jellemzi a metacarpophalangealis (MCP) és interphalangealis (IP) ízületekben és a csuklóokban. Rheumatoid faktor általában nem mutatható ki. A társult daganat: T sejtes lymphoma, myelodysplasiás szindróma, vastagbél-daganat, tüdő-, kismedencei tumor, endometriális carcinoma, gyomor és prosztaták. A paraneoplasziás formákra jellemző, hogy súlyos lefolyásúak, gyakran van jelen fogyás, láz, általános tünet és nem reagálnak az alkalmazott gyógyszeres terápiára (62).

Tumor-asszociált hyperuricaemia és köszvény. Disszeminált daganatos megbetegedés talaján gyakran találkozunk az antitumor therapia során fellépő szöveti destrukció kapcsán emelkedett húgysav szintekkel, de leírják paraneoplasziás formáját is, ahol a köszvényes tünetek általában megelőzik a daganatos megbetegedést. A tünetek súlyossága itt is a daganatos megbetegedés kiterjedésével van arányban, a máj érintettsége esetében általában súlyosabb formát ölthetnek (67).

Palmaris fasciitis és polyarthrititis duzzanattal, melegséggel járó tünetegyüttes formájában jelentkezik (típusosan vállízületek, az MCP és IP ízületek érintettek), de akár Dupuytren contracturáig fokozódhat. Jelentkezhet nodularis fasciitis formájában is (67). A rheumatoid faktor és az ANA általában nem mutatható ki. Ez a társulás leginkább előrehaladott petefészek (62), tuba (78), endometrium (79), gyomor (80), prostata és emlő carcinoma, krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) és Hodgkin-kór esetében jelentkezhet. Az

irodalomban leírt esetek alanyai döntően nőbetegek, ami hormonális patomechanizmust valószínűsít: a szérumban az ösztrogén szintek emelkedettek (62), bár profibrotikus aktivitású tényezők, mint a TGF- β , is szerepet játszhatnak a pathogenezisben. A daganat a reumatológiai tünetek megjelenésekor általában előrehaladott stádiumban van és rossz prognózisú. A tumorellenes kezelés a mozgásszervi panaszokra is hatásos lehet, a gyulladásgátló terápia viszont hatástalan. Egyes szerzők megmagyarázhatatlan kéz- és láb- fájdalom, fasciitis, kéz- és láb- contracturák, arthritises tünetek hirtelen megjelenése esetében nőgyógyászati rákszűrést javasolnak (62, 79, 80).

4. Osteopathiák

A reflex sympathetic dystrophia (RSD; algoneurodystrophia; Sudeck-szindróma) a végtagok fájdalmas betegsége, amire a vasomotor és sudomotor dysfunkció jelenléte, foltos osteoporosis, és kontraktúrák jelenléte jellemzi. Leggyakrabban tüdőtumorkhoz társulva figyelték meg, de vastagbél-, petefészek-, hasnyálmirigy- és CLL esetében is írtak le eseteket (61). A jelenség pathomechanizmusa valószínűleg az, hogy a daganat által termelt hormonok és peptidek stimulálják a perifériás sympathicus rostokat (70), s ezáltal vezetnek localis trophicus zavarokhoz. Ha RSD tünetei állnak fel, és az anamnézisben nincs trauma, stroke, vagy myocardiális infarctus, valamint a tünetek nem reagálnak a szokásos kezelésekre, a daganat irányú kivizsgálást érdemes elvégezni.

Tumor-indukált osteomalacia. Osteomaláciát számtalan daganattípus okozhat, de leggyakrabban mesenchymalis daganatok és a haemangiopericytoma esetében írtak le (67). Általános osteopenia jellemzi, többszörös csonttörések keletkeznek, illetve hypophosphatemiás myopathia tünetei jelentkeznek. A daganat kezelése (műtét) után az izom- és csonttünetek javulhatnak. Az időskorban jelentkező osteomalacia esetében is javasolható a daganat irányú kivizsgálás (63).

Nem-metasztatikus hypercalcaemia. Relatív gyakori paraneoplasziás szindrómáról van szó, ami T- és B-sejtes lymphoma vagy Hodgkin kór esetében jelentkezik az esetek 0,3-4%-ban. A daganatsejtek által termelt cytokineknek, PTHrP-nek, prosztaglandinoknak tulajdonítanak szerepet a pathogenezisben (67). Terápiásan a bisphosphonatok adása hatékony lehet átmenetileg a calcium szint csökkentésére. Emellett próbálkozások vannak anti-RANKL antitest adásával. Fontos a daganatos megbetegedés oki terápiája, mely után a hypercalcaemia rendeződik (67, 81).

Egyéb mozgásszervi paraneoplasziák

Az eosinophil fasciitis (EF) sclerodermát utánzó megbetegedés, melyhez eosinophilia társul. Hirtelen jelentkező megmagyarázhatatlan kéz fájdalom jellemzi, gyulladásos fasciitis és tenyér fibromatosis jelentkezik, időnként kezűj kontraktúrákkal (62). A gyorsult vérsejtsüllyedés, valamint a hypergamma-globulinaemia általános. Jellemző tünet az alsó végtagok hirtelen jelentkező merevsége, gyulladása. Néha myositis, arthritis és carpal tunnel szindróma tünetei is jelen vannak. Ezeket gyakran SSc-szerű fibrosis megjelenése követi. Az EF daganatos megbetegedésekkel való összefüggését főképpen lymphoproliferatív kórképek esetében figyelték meg (82). A kórkép jellemzően rossz prognózisú és női predominanciát mutat. A tünetek általában egy évvel megelőzik a daganat megjelenését. A daganat-asszociált EF általában nem reagál gyulladásgátló kezelésre (46). Egyes esetekben a tumor regressziója észlelhető a daganat célzott terápiája mellett (61, 65).

Panniculitis. A subcutan zsírszövet gyulladásának paraneoplasziás formáját elsődlegesen hasnyálmirigy daganatokhoz asszociáltan észlelték (83). Egyes kutatók "pancreaticus arthritis szindrómaként" emlegetik, mert leggyakrabban pancreas adenocarcinomához vagy pancreatitishez társultan észlelték, ritkábban leírtak neuroendocrin pancreas daganattal és

(83, 60) epeúti tumorrrel való kapcsolódást is (60). Arthritis is jelen lehet: a boka gyakran érintett. Subcutan csomók megjelenése a combon, felső karon, mellkason és a far tájékán előfordul, így a kórkép erythema nodosum tüneteit utánozhatja. A pathogenezisben szerepe lehet fibrosist indukáló növekedési faktoroknak és egyes cytokineknek. A felszabaduló lipáz enzim okozta zsírnecrosis indukálhatja a zsírszövet gyulladását (63). A kortikoszteroidok és egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszerek hatástalanok; csak a háttérben húzódó daganat oki kezelése hozhat terápiás sikert.

Erythromelalgia. Ezt a szindrómát a végtagok erythemája, melegsége, égő érzése jellemzi. Leírták lymphoproliferatív kórképekkel való társulását (63). A pathogenesisben a microvascularis keringés zavara játszik kiemelt szerepet. Egyéb eltérések a leukocytosis vagy polyglobulia. Cyclooxygenase gátlók használata járhat némi terápiás sikerrel (61).

Időskori Raynaud-szindróma. A Raynaud-szindróma fiatal nők betegsége, a paraneoplasias forma viszont főleg idős nőknél jelentkezik, nem típusos, aszimmetrikus jelleggel, súlyos formában, digitális necrosissal. A súlyos, fulmináns lefolyás felhívhatja a figyelmet rosszindulatú betegség jelenlétére. A pathomechanizmusban szerepe van a cryoglobulinaemiának, immunkomplex-indukált vasospazmusnak, hypercoagulabilitásnak, vasculitisnek (63). Elsősorban gasztrointesztinális tumorokkal, tüdő, petefészek, vese daganatokkal mutat asszociációt (84), de megfigyelték lymphoproliferatív kórképekhez társultan is (61). A III. számú Belklinika beteganyagában tanulmányoztuk a primer és sekunder Raynaud-szindrómás betegek közti különbségeket, a fiatalkori és időskori Raynaud-szindróma speciális jegyeit (kapillár mikroszkópos körömágy vizsgálat, kéz perfúziós scintigraphia, lézer Doppler mérések). Az időskori Raynaud-szindrómás nőknél (53 beteg) nem találtunk tumorral történő társulást.

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, arc erythema, 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 változik (44, 85). A malignomákkal való társulás előfordulása a myositises manifesztációk közül inkább a DM-re jellemző, de ritkán PM-ben is leírták (3, 6, 27, 86-89). 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. Bőrbíopszia elvégzése indokolt ezekben a kevésbé típusos esetekben (6). Ezen kívül a juvenilis DM, amyopathiás és inclusion body myositisben is észleltek daganatokkal való összefüggést (6, 86, 90), bár ez utóbbi alcsoportok 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 (45).

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, illetve standardizált incidencia 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 (15). 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 (3). 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 (3). Zantos a DM RR-ját a DM diagnózist 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 (2). Az IIM-hez évek múlva csatlakozó daganatok esetében felvetődik a myositis terápiája során alkalmazott immunszuppresszív szerek (MTX, CYC) 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 (3).

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). A legnagyobb a daganat incidencia a myositis kimutatása előtti 2 évben és kimutatása utáni 3 évben. 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 paraneoplasziás eredetűnek, ha a daganat tünetei maximum 2 évvel előzték meg vagy kevesebb, mint 3 évvel követték a myositis kialakulását (28). A fentebb ismertetett 37 tumoros DM/PM betegünk közül 28 felelt meg ezen - szigorúbb – kritériumoknak, itt feltételezhető a paraneoplasziás eredet. Stockton a DM betegek esetében 2 évig, PM betegek esetében 1 évig tartja magasnak a daganatos betegség rizikóját (15).

6 betegünk esetében a myositis diagnózisa után több mint 5 év telt el a rákos megbetegedés felismeréséig (5, 6, 7, 10, 20, 30 év). Ezek közül 2 beteg Imuran, 1 beteg CTX, 2 beteg CyA kezelésben részesült, egy beteg csak steroid kezelést kapott. Imuran esetében melanoma és colon tumor, CTX adása után végbél daganat, CyA után endometrium carcinoma és colon tumor került kimutatásra. Ezekben az esetekben az immunszuppresszív terápiák cancerogen hatása felvethető, habár irodalmi adatok alapján azathioprin a lymphoproliferatív betegségek, a cyclophosphamid a hólyagcarcinoma előfordulásának a gyakoriságát fokozza, a methotrexat alkalmazása mellett lymphomák előfordulását figyelték meg (41, 42).

Összehasonlítva a TTM és IIM betegek átlagéletkorát, leírják, 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 (3). Beteganyagunkban a tumorral társult esetek 44 év felettiiek, az átlagéletkor 57 év körüli, a primer DM/PM betegekhez képest jóval magasabb. 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 (6).

A dermatomyositis 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 kénzó bőrviszketés, és a bőrtünetek gyakori exacerbációját és terápiaerezisztenciáját is tapasztalhatjuk. Súlyos izomgyengeség jellemző, amely a proximális és distalis izmokat is érinti, s 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 (89). A myositis klasszikus szisztémás tüneteinek ritkábban jelentkeznek a TTM esetekben: kevesebb a kardiális manifesztáció, Raynaud-szindróma és ILD (6, 87). Az idős kor, súlyos, gyorsan progrediáló izomgyengeség, kiterjedt bőrtünetek, súlyos légzési panaszok mindig felvetik a DM mögött daganat jelenlétét (90).

A tumor lokalizációját illetően DM-t, mint paraneoplasias tünetcsoport társulását leírták petefészekrák (27), tüdődaganat, lymphomák, gyomor-, vastagbél-, hasnyálmirigy daganat, heredaganat, thymoma esetében (85). A myositiseket malignus haematológiai kórképekhez asszociáltnak főleg gyermekeknél találták. Az ázsiai népcsoportokban a leggyakoribb forma a nasopharyngealis carcinomához való társulás, amelyben valószínűleg genetikai háttérnek és táplálkozási szokásoknak is szerepe van (14, 28). Gastrointestinalis

tumorokkal való gyakori előfordulást több szerző is beszámolt. A Koreai populációban a leggyakoribb az emlő tumor volt (91).

A mi gondozott beteganyagunkban a DM betegeknél kiemelhető az emlő, tüdő, gyomor, epipharynx tumorok gyakori előfordulása, ami nem egyezik a felfedezett és nemzeti rákregiszterben bejelentett daganatok előfordulási sorrendjével: tüdő, bőr, colorectalis, emlő tumor (92). Ez felveti azt, hogy valószínűen vannak daganat típusok, amelyekre jobban jellemzőek a paraneopláziás etiológiájú myositisek.

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 paraneoplasiás 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 (93).

A mi vizsgálatunkban a tumormarkerek szűrésre nem bizonyultak alkalmasnak, viszont javasoljuk a betegek szoros követését, panaszok, tünetek monitorozását. Az első két évben tumor irányú kivizsgálást végzünk. Egyes szerzők a CA 125 és CA 19-9 prognosztikus szerepét ki tudták mutatni (94).

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 allélek jelenléte. Az elsőként publikált ilyen faktor az MHC-I alosztályba tartozó HLA B8 és az MHC 2 alosztályba tartozó HLA-DR3 gén volt (50). 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. (50, 51, 54, 95). Fehér bőrű betegeken a HLA-DQB1*0201 allélok fokozott gyakoriságát találták (51), míg az afroamerikai és mexikói-amerikai populációban kizárólag a HLA DQA1*0501 allélok dominanciáját igazolták (52). 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 (53). 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 védő hatásuk, valamint a HLADQB1*03 gén dominanciája mutatható ki. Az össz-myositises 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 elsővonalon 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 másodvonalbeli immunszuppresszív terápia adására a nagy dózisú glükocorticoid kezeléssel egyidőben, vagy azt követően. A 79 primer dermatomyositises beteg közül 46 csak steroid terápiaiban részesült, 33 beteg kapott második vonalbeli immunszuppresszív kezelést (42%). A 28 TTM beteg közül 18-an részesültek másodvonalbeli vagy kiegészítő agresszív immunszuppresszív terápiaiban (64%): Cyclosporin-A 9 beteg, IVIg 5 beteg, CTX 2 beteg, Imuran 5 beteg, MTX 2 beteg, plazmaferesis 1 beteg, illetve 24 beteg kapott steroid kezelést (85%). Ebből tizenkét betegnél nagydózisú steroidra is szükség volt (42%).

A TTM esetekben kezelés másik fő célpontja a daganat oki terápiaja, mely jó irányba befolyásolja a myositises- és a bőrtüneteket. A daganat mielőbbi felfedezése és korrekt onkológiai kezelése elengedhetetlen és a daganat terápiaja (műtéti eltávolítás, sugárterápia, kemoterápia) előnyösen befolyásolja a DM célzott terápiára 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 annak kezelése 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 ismert.

5. A tumor asszociált myositisek túlélésének és prognosztikai tényezőinek vizsgálata

Míg az IIM-es betegek túlélése a modern immunszuppresszív terápia, az IVIg használata, a plazmapheresis bevezetése, a korszerű és szenzitív diagnosztikus módszerek fokozatos modernizálása és szofisztikált hisztológiai módszerek elterjedése 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 ismertén rossz; ennek oka a háttérben álló malignus folyamat kedvezőtlen lefolyása. A saját beteganyagunkban észlelt 86%-os 1 éves és 56%-os 5 éves túlélés kedvezőnek mondható, főleg ha azt egy közelmúltbeli japán tanulmány 10% körüli eredményeihez hasonlítjuk (57, 96, 97). Ennek a nagy különbségnek valószínűleg 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. A különbség másrészt abból adódhat, hogy ebben a közleményben sokkal kisebb betegszámról számolnak be. Nagyon fontos a myositises, és főleg a DM-es betegek felismerése esetében az azonnali tumor irányú kivizsgálás, hiszen saját beteganyagunkban az esetek 68%-ban a két betegség egy éven belül jelentkezett. Tehát DM esetében a diagnózis felállításakor javasoljuk a malignus betegség kutatását, aminek az ismétlése javasolt az első 3 évben. Főleg a 44 év feletti betegek esetében van szükség gondos kivizsgálásra.

A tumoros folyamat mielőbbi felismerése és kezelése javítja a prognózist; amint az beteganyagunkból kitűnik aktív onkológiai kezelésre 78%-ban volt lehetőség (ebből műtét 57%, kemoterápia 46%, sugárkezelés 39%, természetesen sok beteg több típusú onkológiai

kezelésben is részesült). Elsőrendű feladat a betegek mielőbbi, megfelelő onkológiai centrumokba irányítása. Emellett nagyon fontos a betegség kezelése során a multidiszciplináris szemlélet, a szakmák folyamatos konzultációja, a tumorelles és a 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 – terápiaerezisztens, súlyos vagy atípusos dermatológiai manifesztációk, illetve a súlyos, progrediáló izomtűnetek 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. Mindazonáltal minden esetben kivizsgálás javasolható, főképpen gastrointestinalis- és emlőtumorok irányában (90). Fontos az alapos fizikális vizsgálat, vérkép, enzimek meghatározás vérből, vizelet/széklet vizsgálat (széklet benzidin, urina általános és üledék analízis), alapvető képalkotó vizsgálatok (mellkas Rtg, hasi UH) és nőgyógyászati vizsgálat (emlővizsgálat, onkocytológiai vizsgálat, mammographia). Súlyos tünetekkel járó myositisek esetében már első körben meggondolandó a gastrointestinalis traktus kivizsgálása (endoscopiás vizsgálatok), a bronchosopia, CT, MRI és szükség esetén akár 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 paraneoplasziás eredetű dermatomyositis klinikai és laboratóriumi jellegzetességeinek tanulmányozása mellett áttekintettük a reumatológiai szindrómák formájában megjelenő összes paraneoplasziás szindróma klinikai jelentőségét is. Egyre több megfigyelés szól amellett, hogy a daganatos betegségek gyakran társulnak reumatológiai jellegű kórképekkel, szindrómákkal. Ezeknek egy része paraneoplasziás 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 paraneoplasziás tünetek klinikai jelentősége nagy, mert a betegek életminőségét vagy akár életkilátásait nagyban befolyásolhatják (58, 59). 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 (9, 45). Fontos kiemelni, hogy bizonyos esetekben a pontosan karakterizált paraneoplasziás 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 (10, 58, 59, 79).

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 (58, 59). A paraneoplasia kezelése sajnos a mindennapi gyakorlatban nagy nehézségekbe ütközik: a legtöbb esetben csak a daganat oki terápiája enyhítheti ezen 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, vagy interkurrens fertőzés vagy poliszisztémás autoimmun megbetegedés nincs jelen, illetve 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

Az autoimmun gyulladásos myopathiákkal kapcsolatban jól ismert azok daganatokkal való társulási hajlama. Ugyanakkor malignus kórképek is okozhatnak paraneoplasias jellegű reumatológiai tüneteket. Ezen tünetegyüttesek időben történő felismerése, és differenciáldiagnosztikája sokszor nehéz, de klinikai jelentőségük nagy, mert az érintett betegek életminőségét nagyban befolyásolják, illetve súlyosságuk miatt sokszor halálhoz vezetnek.

A gyulladásos myositisek és daganatok társulása esetében fontos, hogy ezek a betegek speciális központokban kapjanak szakszerű ellátást, és a gondozást speciálisan képzett orvosok végezzék. A myositishez társuló daganatos megbetegedés korai felismerése és kezelése igen fontos, részben, mert az izomgyulladás gyógyulási esélyeit is növeli, valamint a betegek túlélési adatait is javítja. Fontos a felismert daganatos betegek mielőbbi továbbküldése jól képzett onkológiai centrumokba, és a továbbiakban a folyamatos konzultációk fenntartása az onkológiai és myositis terápia beállítása céljából.

Munkánk során a myositises betegek olyan speciális, karakterisztikus klinikai jellegzetességeit kerestük, amelyek felhívhatják a figyelmet daganat egyidejű jelenlétére és szükségessé teszik a részletes tumorkutatást is. A DM/PM betegek közül főleg DM esetekben tudunk nagy arányban rosszindulatú daganatos megbetegedést kimutatni:

Áttekintettük és csoportosítottuk a mozgásszervi tünetek formájában megjelenő paraneoplasias szindrómákat, a mindennapi klinikai gyakorlat szempontjait szem előtt tartva.

Megállapítások, új eredmények:

1. A primer myositisekre jellemző női dominancia mértéke csökkent. A tumoros myositises betegek idősebbek a primer myositisesekhez képest.
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, az első 3 évben nagyobb odafigyeléssel ismételni kell. 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 szembetűnő 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 paraneoplasias 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 tumorral 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 elsővonalban agresszív terápia alkalmazására, immunszuppresszív szerek, IVIg, plazmaferesis adására. A tumorok időbeni felfedezése elsőrendű feladat, a betegek 78% részesült célzott onkológiai kezelésekben, 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 paraneoplasias szindrómákat, kiemeltem azokat a tünetcsoportokat amelyek felhívják a figyelmet occult tumor jelenlétére és amely esetekben javasolt a tumor irányú kivizsgálás.

SUMMARY

Our results are summarized below:

1. Among DM and PM patients, we were most able to recognize malignant tumors in DM patients. Our results indicate that the predominance of female patients among PM/DM cases is lowered when PM/DM is also associated with tumors.
2. I was able to show, on the basis of the examinations, that in 64% of cases, the two diseases (tumor and myositis) occurred within one year. As a result, it is important to screen myositis patients for tumors at the time of myositis diagnosis, and continue to monitor patients for the duration of at least 2 years from the time of myositis discovery. I concluded that the risk of tumor and myositis association is greatest in the first year, but may occur over 3 years. Tumor symptoms are sometimes recognized first, and in these cases, the risk of myositis is greatest within 2 years of diagnosis.
3. Our studies indicate that the most frequent variety of tumor associated with DM occurs in the breasts, lungs, and GI tract. Histologically, the most frequent form was adenocarcinoma.
4. I brought attention to the fact that clinical research shows that in TDM cases, serious skin symptoms and frequent ulceration and skin itching occur. Muscle weakness is common in both groups, but distal muscle weakness also occurs, and is more frequent in the TDM group, and it seriously affects muscles of respiration. Arthritis, arthralgia, Raynaud's syndrome, fever, cardiac manifestations and ILD symptoms were less frequently encountered to be associated with primary myositis.

5. Laboratory examinations indicated that only CK and LDH levels raised in active development of myositis, and were less indicative of tumor associations. CK and LDH values showed significant drops 1 month after successful tumor removal, which indicates paraneoplastic origins. Immunoserological value changes and myositis specific antibodies occur chiefly in cases of primary myositis. My results indicate that tumor markers are not useful for occult tumor screenings.
6. We concluded, using genetic examinations, that HLA DRB1*0301 and 01 alleles have a preventative effect, while HLA DQB1*03 gene domination is evident in cases of tumor association. We found that the entire myositis population is dominated by DQA1*01 and *05 genes.
7. During the therapeutical analysis I noted that after initial aggressive steroid treatments, myositis associated tumors were frequently in need of immunosuppressants, IVIg, and plasmapheresis treatments. I concluded that timely diagnosis of tumors is of utmost importance. In 78% cases of direct oncological treatments; successful surgery, radiological therapy, and chemotherapy resulted in the improvement of myositis symptoms.
8. I proved that our TTM patients' life expectancy declined compared to primary cases, but were much improved compared to previously published expectancies, which was explained by the training our clinic has had due to our frequent encounters with myositis patients, early tumor recognition, and referral to oncology departments.
9. Based on previously published data, I classified rheumatological types' associated paraneoplastic syndromes, highlighting those symptom groups which suggest occult tumor occurrences and thus indicate tumor screenings.

The propensity of autoimmune inflammatory myopathies to coexist with malignant diseases is well known. At the same time, malignant tumors may cause or lead to the development of paraneoplastic rheumatologic disorders. The recognition, timely diagnosis and differential diagnosis of these conditions are often problematic, but their clinical significance is obvious, because of their impact on the patients' quality of life and potentially severe or even lethal complications.

In case of association of inflammatory myopathies and malignancies, patients must get special medical attendance in highly specialized medical centers. Early diagnosis and treatment of malignancies associated with myositis is essential, partly because this facilitates the healing process of the myopathy.

Our goal was to find some special, specific features and clinical measures of our myositis patients which might suggest the presence or point at an ongoing malignant process and necessitate further examinations. The author reviewed and classified paraneoplastic syndromes presenting as rheumatologic disorders, taking the everyday clinical practical viewpoints in account.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Abu-Shakra M: Autoimmune and rheumatic features and malignancies. Harefuah. 2001; 140: 232-4.
2. Zantos D, Zhang Y, Felson D: The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 1994; 21: 1855-9.
3. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001; 357: 96-100.
4. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975; 292: 344-7.
5. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med. 1975; 292: 403-7.
6. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Skouge JW, Webster SB, Whitaker DC, Butler B, Lowery BJ, Sontheimer RD, Callen JP, Camisa C, Provost TT, Tuffanelli DL: Guidelines of care for dermatomyositis. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol. 1996; 34: 824-9.
7. Kankeleit H: Über primäre nichteitrige polymyositis. Dtsch Arch Klin Med. 1916; 120: 335-49.
8. Stertz G: Polymyositis. Berl Klin Wochenschr. 1916; 53: 489.
9. Leow YH, Goh CL: Malignancy in adult dermatomyositis. Int J Dermatol. 1997; 36: 904-7.
10. Yazici Y, Kagen LJ: The association of malignancy with myositis. Curr Opin Rheumatol. 2000; 12: 498-500.

11. Marschalko M, Ponyai G, Ablonczy E, Horvath A: Dermatomyositis: clinical study of 34 patients. *Orv Hetil.* 2000; 141: 225-9.
12. Czirják L, Zibotics H, Pfund Z: Klinikai manifesztációk vizsgálata gyulladásos myopathiákban. *Magyar reumatol.* 2000; 41: 211-215.
13. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ: Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc.* 1986; 61: 645-53.
14. Lyon MG, Bloch DA, Hollak B, Fries JF: Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nationwide survey. *J Rheumatol.* 1989; 16: 1218-24.
15. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85: 41-5.
16. Buchbinder R, Hill CL: Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2002; 4: 415-26.
17. Mastaglia FL, Phillips BA: Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28: 723-41.
18. Hochberg MC. Epidemiology of polymyositis/dermatomyositis. *Mt Sinai J Med.* 1988; 55: 447-52.
19. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA Jr.: Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol.* 1990; 17: 1329-34.
20. Benbassat J, Geffel D, Zlotnick A: Epidemiology of polymyositis-dermatomyositis in Israel, 1960-76. *Isr J Med Sci.* 1980; 16: 197-200.

21. Cronin ME, Plotz PH: Idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16: 655-65.
22. Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH: Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52: 857-61.
23. Patrick M, Buchbinder R, Jolley D, Dennett X, Buchanan R: Incidence of inflammatory myopathies in Victoria, Australia, and evidence of spatial clustering. *J Rheumatol.* 1999; 26: 1094-100.
24. Weitoft T: Occurrence of polymyositis in the county of Gavleborg, Sweden. *Scand J Rheumatol.* 1997; 26: 104-6.
25. Medsger TA Jr, Dawson WN Jr, Masi AT: The epidemiology of polymyositis. *Am J Med.* 1970; 48: 715-23.
26. Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT: Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 1994; 73: 153-60.
27. Fujita J, Tokuda M, Bando S, Yang Y, Fukunaga Y, Hojo S, Ueda Y, Dobashi N, Dohmoto K, Ishida T, Takahara J: Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int.* 2001; 20: 81-4.
28. Ang P, Sugeng MW, Chua SH: Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: a 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore.* 2000; 29: 219-23.
29. Peng JC, Sheen TS, Hsu MM: Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121: 1298-301.

30. Allan RN, Dykes PW, Harris OD, Oates GD: Dermatomyositis associated with hepatic secondaries from carcinoma of the colon. *Gastroenterology* 1972; 162: 1227-33.
31. Triboulet JP, Piette F, Bergoend H, Lagache G: Dermatomyositis and colonic cancer. Review of the literature apropos of case. *Sem Hop.* 1982; 59: 255-60.
32. Tsavaris N, Karargyris G, Pikazis D, Vadiaka M, Kosmas C, Sakellaropoulos G, Vaiopoulos G: Adenocarcinoma of the colon presenting polymyositis: case report. *J Chemotherapy* 2002; 14: 102-5.
33. Maoz CR, Langevitz P, Livneh A: High incidence of malignancies in dermatomyositis and polymyositis: an 11 year analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 27: 319-28.
34. Fujii K, Moriya Y, Fujita S, Akasu T, Miyake H, Nakanishi Y, Saito T: Dermatomyositis accompanied by rectal cancer: report of a case. *Surg Today.* 2000; 30: 302-4.
35. Sakon M, Monden M, Fujimoto Y, Nakano H, Tane S, Ogawa M, Mori T, Okada N, Okamura J. Gastric carcinoma associated with dermatomyositis. Case report. *Acta Chir Scand.* 1989; 155: 365-6.
36. Barnes BD, Hoff JT. Radionuclide cisternography after head injury. *Arch Neurol.* 1976; 33: 21-5.
37. Williams JB, Horsley GW, Snead LO: Dr. Dodson. *Va Med Mon.* 1959; 86: 372-4.
38. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J: Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica* 1990; 180: 212-6.
39. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med.* 1992; 326: 363-7.

40. Sela O, Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1988; 18: 77-87.
41. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA Jr, Kwok CK: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 1120-7.
42. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ: Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47: 988-92.
43. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA, Montgomery PG, Warnke RA, Dorfman RF: Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1317-21.
44. Callen JP: Relation between dermatomyositis and polymyositis and cancer. *Lancet.* 2001; 357: 85-6.
45. Airio A, Pukkala E, Isomaki H: Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1300-3.
46. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D: Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum.* 1999; 29: 43-55.
47. Nathanson L, Hall TC: Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol.* 1997; 24: 265-8.
48. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, Miller FW: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70: 360-74.

49. Miller FW: Myositis-specific autoantibodies. Touchstones for understanding the inflammatory myopathies. *JAMA*. 1993; 270: 1846-9.
50. Friedman JM, Pachman LM, Maryjowski ML, Jonasson O, Battles ND, Crowe WE, Fink CW, Hanson V, Levinson JE, Spencer CH, Sullivan DB. Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis: HLA antigens in patients and their families. *Tissue Antigens*. 1983, 21: 45-9.
51. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, GoldsteinR, Warner NB, Reveille JD: Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms os myositis. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 1507-18.
52. Shamim EA, Rider LG, Miller FW: Differences in idiopathic inflammatory myopathyphenotypes and genotypes between mesoamerican mestizos and nord american caucasians. *Artritis rheumatology*. 2002; 46: 1885-93.
53. Furuya T, Hakoda M, Higami K, Ueda H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Kamatani N, Kashiwazaki S: Association of HLA class I and class II alleles with myositis in Japanese patients. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1109-4.
54. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW, Jarzabek-Chorzelska M, Targoff IN, Balszczyk-Kostanecka M, Jablonska S: Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997, 40: 1257-66.
55. Duncan AG, Richardson JB, Klein JB, Targoff IN, Woodcock TM, Callen JP: Clinical, serologic, and immunogenetic studies in patients with deramatomyositis. *Acta Derm Venereol*. 1991; 71: 312-6.
56. Henriksson KG, Lindwall B: Polymyositis and dermatomyositis: diagnosis, treatment and prognosis. *Prog neurobiol*. 1990; 35: 181-93.

57. Nobuo W, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M: Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30 year retrospective study. *Int J Dermatology* 2002; 41: 729-34.
58. Zvaifler NJ: Cancer and miscellaneous arthropathies. In: Kippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*, Mosby ed. 1998. Chap. 5/28.
59. Marmur R, Kagen L: Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. *Postgrad Med.* 2002; 111: 95-102.
60. Cox NH, Ramsay B, Dobson C, Comaish JS: Woody hands in a patient with pancreatic carcinoma: a variant of cancer-associated fasciitis-panniculitis syndrome. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 995-8.
61. Chakravarty E, Genovese MC: Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15: 35-43.
62. Martorell EA, Murray PM, Peterson JJ, Menke DM, Calamia KT: Palmar fasciitis and arthritis syndrome associated with metastatic ovarian carcinoma: a report of four cases. *J Hand Surg.* 2004; 29: 654-60.
63. Ruddy SC, Harris ED, Sledge CB: Kelly's textbook of rheumatology, volume 2. Paraneoplastic syndromes. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2003. p1606-10.
64. Whitmore SE, Watson R, Rosenshein NB, Provost TT: Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J Rheumatol.* 1996; 23: 101-5.
65. Naschitz JE: Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Current Opin Rheumat.* 2001; 13: 62-6.
66. Leandro MJ, Isenberg DA: Rheumatic diseases and malignancy - is there an association? *Scand J Rheumatol.* 2001; 30: 185-8.
67. Koopman WJ: Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p2088-94.

68. Mok CC, Kwan YK: Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2003; 22: 353-4.
69. Glinkov S, Krasnaliev I, Atanassova M, Arnaudov P, Kirov K, Glinkova V: Hepatocellular carcinoma associated with paraneoplastic erythema nodosum and polyarthritis. *J Hepatol.* 2003; 39: 656-7.
70. Schwarzer AC, Schrieber L: Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol.* 1991; 3: 145-54.
71. Hamidou MA, Derenne S, Audrain MA, Berthelot JM, Boumalassa A, Grolleau JY: Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatology* 2000; 39: 417-20.
72. Hagler KT, Lynch JW Jr: Paraneoplastic manifestations of lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2004; 5: 29-36.
73. Devita VT, Hellmann S, Rosenberg SA: Cancer. Principles and practice of oncology. Paraneoplastic syndromes. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p2189-211.
74. Olan F, Portela M, Navarro C, Gaxiola M, Silveira LH, Ruiz V, Martinez-Lavin M. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol.* 2004; 31: 614-6.
75. Shih WJ: Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy and its resolution. *Semin Nucl Med.* 2004; 34: 159-63.
76. Abe Y, Kurita S, Ohkubo Y, Usui H, Hashizume T, Nakamura M, Ueyama Y, Fujino T: A case of pulmonary adenocarcinoma associated with hypertrophic

- osteoarthropathy due to vascular endothelial growth factor. *Anticancer Res.* 2002; 22: 3485-8.
77. Hall R, Hopkinson N, Hamblin T: Relapsing polychondritis, smouldering non-secretory myeloma and early myelodysplastic syndrome in the same patient: three difficult diagnoses produce a life threatening illness. *Leuk Res.* 2000; 24: 91-3.
78. Denschlag D, Riener E, Vaith P, Tempfer C, Keck C: Palmar fasciitis and polyarthritis as a paraneoplastic syndrome associated with tubal carcinoma: a case report. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 1177-8.
79. Docquier Ch, Majois F, Mitine C: Palmar fasciitis and arthritis: association with endometrial adenocarcinoma. *Clin Rheumatol.* 2002; 21: 63-5.
80. Enomoto M, Takemura H, Suzuki M, Yuhara T, Akama T, Yamane K, Sumida T: Palmar fasciitis and polyarthritis associated with gastric carcinoma: complete resolution after total gastrectomy. *Intern Med.* 2000; 39: 754-7.
81. Hofbauer LC, Schoppet M: Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004; 292: 490-5.
82. Jacob SE, Lodha R, Cohen JJ, Romanelli P, Kirsner RS: Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report. *Rheumatol Int.* 2003; 23: 262-4.
83. Preiss JC, Faiss S, Loddenkemper C, Zeitz M, Duchmann R: Pancreatic panniculitis in an 88-year-old man with neuroendocrine carcinoma. *Digestion.* 2002; 66: 193-6.
84. Maier C, Baron R, Loose R, Schroder D: Endoscopic transthoracic sympathectomy in a paraneoplastic Raynaud's syndrome. *Dtsch Med Wochenschr.* 1994; 119: 1162-6.

85. Callen JP: Relationship of cancer to inflammatory muscle diseases. Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994; 20: 943-53
86. Dalakas MC: Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1487-98.
87. Dankó K, Csípő I, Dévényi K, Szegedi Gy: Anti-Jo-1 autoantitest jelenléte polymyositises/dermatomyositises betegek szérumában. *MBA* 1994; 47: 297-9.
88. Gallais V, Crickx B, Belaich S: Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol.* 1996; 123: 722-6.
89. Hunger RE, Durr C, Brand CU: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001; 202: 123-6.
90. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, Tenenbaum J, Boyd NF, Lee P, Germanson T, Gordon DA: The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med.* 1985; 145: 1835-9.
91. Lee SW, Jung SY, Park MC, Park JB, Lee SK: Malignancies in Korean patients with inflammatory myopathy. *Yonsei Med J.* 2006; 47: 519-23.
92. Otto S, Kasler M: Trends in cancer mortality and morbidity in Hungarian and international statistics. Characteristics and potential outcome of public health screening programs. *Magy Onkol.* 2005; 49: 99-101.
93. Unger A, Panayi GS, Lessof MH: Carcinoembryonic antigen in rheumatic diseases. *Rheumatol Rehabil* 1975;14:19-24
94. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Frances C, Cacoub P, Papo T, Cormont S, Toubert Y, Grenier P, Valeyre D, Piette JC: Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 1279-82.

95. Reed AM, Pachman L, Ober C: Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1*501. *Hum Immunol.* 1991; 32: 235-40.
96. Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G: Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83: 35-42.
97. Ponyi A, Constantin T, Balogh Z, Szalai Z, Borbulya G, Molnar K, Tefner I, garami M, Fekete G, Danko K: Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: 50-6.

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 paraneoplasias 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 2,860

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 syndromáról 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 transzarteriális 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. Orvoscépzés 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 inzulininterápia munkacsoport" tagjai: A szemi-intenzív inzulininterápia 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. Orvosképzés 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: Béldaganatok 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.

Citációs jegyzék

1. Illés Á, Bíró E, Miltényi Zs, Keresztes K, Váróczy L, **András Cs**, Sipka S, Bakó Gy: Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin Disease. Acta Haematol. 2003; 109: 11-7.

Ulger S, Ulger Z, Yildiz F, et al. Incidence of hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma MEDICAL ONCOLOGY 24 (1): 91-94 2007

Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: A detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. RADIATION RESEARCH 166 (4): 618-628 OCT 2006

Nishihara E, Fukata S, Kimura N, et al. A case of hypothyroid Graves' disease following external radiation therapy to the cervical region. ENDOCRINE JOURNAL 53 (3): 357-361 JUN 2006

Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 24 (10): 1516-1521 APR 1 2006

Ronckers CM, McCarron P, Ron E. Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries. INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER 117 (2): 281-288 NOV 1 2005

Miltényi Z, Keresztes K, Lakos G, et al. Is the treatment of Hodgkin's disease detrimental to the parathyroid gland? ACTA HAEMATOLOGICA 112 (3): 148-151 2004

Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, et al. Radiotherapy-induced thyroid disorders. CANCER TREATMENT REVIEWS 30 (4): 369-384 JUN 2004

2. Ponyi A, Constantin T, Garami M, **Andras C**, Tallai B, Vancsa A, Gergely L, Danko K: Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann NY Acc. 2005; 1051: 64-71.

Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis ARCHIVES OF DERMATOLOGY 143 (6): 763-767 JUN 2007

Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY 18 (6): 620-624 NOV 2006

Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, et al. Update on idiopathic inflammatory myopathies. AUTOIMMUNITY 39 (3): 161-170 MAY 2006

3. Tállai B, Flasko T, György T, Ponyi A, **Andras C**, Toth C, Danko K: Prostate cancer underlying acut, definitive dermatomyositis: succesful treatment with radical perineal prostatectomy. Clin Rheumatol. 2006; 25: 119-20.

Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY 18 (6): 620-624 NOV 2006

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.

Gabrilovich M, Raza M, Dolan S, et al. Paraneoplastic polymyositis associated with squamous cell carcinoma of the lung. CHEST 129 (6): 1721-1723 JUN 2006

5. Csiki Z, Garai I, Varga J, Szücs 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.

Lerch H, Jigalin A. Molecular imaging and molecular guided therapy. NUKLEARMEDIZIN-NUCLEAR MEDICINE 45 (6): 273-276 2006

6. **András Cs**, Szücs Zs, Csiki Z, Gál I, Takács I, Sápó P, Péter M: Primer és szecunder májdaganatos betegek lipiodolos kemoembolizációjával végzett helyi kezelésének klinikai értékelése. Orv hetil. 2000; 141: 1773-7.

Brown DB, Geschwind JFH, Soulen MC, et al. Society of interventional radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. JOURNAL OF VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY 17 (2): 217-223 Part 1 FEB 2006

7. **Andras Cs**, Csiki Z, Ponyi A, Illes A, Danko K: Paraneoplastic rheumatic syndromes. Rheum Internat. 2006; 26: 376-82.

Blach A, Zycinska-Debska E, Zon-Giebel A, et al. Seronegative arthritis in patient with solitary bone plasmacytoma CLINICAL RHEUMATOLOGY 26 (7): 1167-1168 JUL 2007

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

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Dankó Katalin egyetemi docensnek, aki irányított a klinikai és a tudományos kutatói munkában egyaránt. Ő indította el a kutatói pályámat, maximálisan támogatta a próbálkozásaimat, lehetővé tette, hogy a myositis szakrendelés által gondozott betegek anyagát felhasználjam a kutatásomhoz. Kollégaként és barátként is mellettem állt, hosszú éveken keresztül kitüntetett bizalmával, tanácsaival.

Köszönettel tartozom Szegedi Gyula Professzornak aki elindította a belgyógyászati pályafutásomat, segített és támogatott az onkológiai szakmában is. Komoly emberi és szakmai segítséget nyújtott azt követően is, hogy az Onkológiai Tanszéken kezdtem dolgozni.

Köszönöm a munkahelyemen Prof. Dr. Szántó Jánosnak a szakmai támogatását és hogy lehetővé tette számomra, hogy a klinikusi munka mellett folytassam a tudományos kutatói tevékenységet. Mellettem állt, amikor komoly betegség után talpra kellett állnom. Köszönöm az Onkológiai tanszék nővéreinek és dolgozóinak a biztatását, akik támogattak a nehéz időkben és ezzel segítették munkámat.

A dolgozat összeállításában, rendszerezésében nagy szakmai segítséget kaptam Prof. Dr. Zeher Margittól.

A dolgozat megírásakor bizalommal fordulhattam Dr. Gál Istvánhoz, aki a szerkesztésben és összefoglalásban szakmai tanácsokkal látott el.

A statisztikai feladatokban, felmérésekben, táblázatok, ábrák elkészítésében nélkülözhetetlen és nagy elismerést érdemel Hodosi Katalin munkája, valamint köszönettel tartozom Varga Nikolettának és Balaton Károlynak.

Külön hálával tartozom szakmai tanácsaiért Dr. Ponyi Andreának, Dr. Szekanecz Zoltánnak és Dr. Illés Árpádnak.

Hálás köszönetek tartozom családomnak, férjemnek Dr. Csiki Zoltánnak, gyermekeimnek, szüleimnek, testvéremnek és sógornőmnek akik elviseltek, és támogattak amikor erre a legnagyobb szükségem volt.

Köszönöm barátaimnak.