

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

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

**Készítette:
Dr. SZEKANECZ ÉVA**

DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
ÁLTALÁNOS ORVOSI KAR
ONKOLÓGIAI TANSZÉK
DEBRECEN, 2008.

Témavezetők: **Dr. Kiss Emese** egyetemi docens
Dr. Szűcs Gabriella egyetemi adjunktus

Programvezető: **prof. Dr. Zeher Margit**

Klinikai orvostudományok doktori iskola
Immunológia doktori program

BEVEZETÉS

1.1. Általános tudnivalók

Az autoimmun-reumatológiai kórképek hátterében közös a genetikai hajlam, az exogén faktorok (pl. fertőző ágens, környezeti tényezők, dohányzás) által beindított autoimmun folyamat és a krónikus gyulladás, mely megfelelő terápia hiányában, végsősoron több szövet, szerv tönkremeneteléhez vezet.

A disszertáció a rheumatoid arthritis (RA), szisztémás sclerosis (SSc) és a szisztémás lupus erythematosus (SLE) aktuális vonatkozásait tárgyalja.

Röviden, a RA krónikus sokízületi gyulladással jár. Az autoimmun folyamat synovitishez, arthritishez vezet, és szimmetrikus eloszlásban elsősorban a kis-, ritkábban a nagyízületek begyulladnak. Az ízületi porc majd csont károsodik és legvégül az ízület strukturálisan és funkcionálisan tönkremegy.

Az SSc pathogenezisében a gyulladás, a vascularis eltérések és a szöveti fibrosis állnak előtérben. Mindezek hatására a bőr fibrosisa (scleroderma), a belső szervi tünetek közül pedig a pulmonalis alveolitis és fibrosis, pulmonalis hypertensio, cardiomyopathia, sclerodermás vesebetegség emelhetők ki.

SLE-ben az immunreguláció komplex zavara, a tolerancia csökkenése és a regulatív T sejtek működészavara következtében számos autoantitest termelődik. Az autoimmun gyulladás felfokozódása következtében, az érintett szervek (elsősorban bőr, vese, szív, tüdő, máj, idegrendszer, ízületek) károsodása következik be. A legtöbb szervi károsodást immunkomplex-mediált mechanizmusok (III. típusú hypersensitivitás) váltják ki.

1.2. Reumatológiai kórképek és malignus tumorok összefüggései

A reumatológiai kórképek és a malignus tumorok több területen függnék össze: a) a tartós szöveti gyulladás miatt megnő a szekunder lymphoproliferatív kórképek és szolid tumorok incidenciája; b) az alkalmazott tartós immunszuppresszív terápia onkogén hatású lehet; c) a gyulladásos leukocyták a tumorsejtekhez hasonlóan, tumorantigéneket expresszálnak, melyek megjelennek a szérumban és összefüggést mutathatnak a betegség aktivitásával is; d) a tumorok irányából megközelítve a kérdést, számos tumor mozgásszervi paraneoplasias syndroma képében jelentkezve, autoimmun kórképet utánozhat (ú.m. polyarthritis, scleroderma, myositis, RA, lupus vagy scleroderma).

Elsődlegesen az autoimmun kórképekben jelentkező szekunder tumorokról és a szolubilis tumorantigénekéről szólunk bővebben, és helyenként megemlítyük a terápia esetleges vonatkozásait is.

1.3. Szekunder tumorok kialakulása reumatológiai betegségekben

Az elmúlt két évtizedben derült fény arra, hogy több autoimmun-reumatológiai megbetegedésben megnövekszik a rosszindulatú daganatok incidenciája. Az elhúzódozó immunpatológiai reakció és a gyulladás vezet a malignomák (elsősorban lymphomák, de solid tumorok) kialakulásához. Mindez főleg a krónikus, tartósan fennálló alapbetegség következménye, de, mint láttuk, az immunszuppresszív gyógyszeres kezelés is növelheti a kockázatot. Sokszor elég nehéz e két tényezőt egymástól elkülöníteni és a daganatképződés pontos okát meghatározni. Fontos kiemelni, hogy amíg korábban az autoimmun kórképek túlélése sokkal rosszabb volt és a betegek "nem érték meg" a szekunder tumorok kialakulását, addig manapság, a hatékony terápia és a gondos követés következtében a legtöbb autoimmun, gyulladásos kórkép öt éves túlélése 90% felett van! Ezért ma már, valóban gyakrabban találkozunk az évek alatt kifejlődő szekunder tumorokkal.

1.3.1. RA-ban megfigyelték a lymphoproliferatív megbetegedések gyakoribbá válását, miközben a gyomor- és colorectalis daganatok rizikóját csökkentnek találták az átlagpopulációhoz viszonyítva.

A fokozott lymphoma-incidenciának a Sjögren szindrómához és SLE-hez hasonlóan, a fokozott, krónikus B sejt stimuláció lehet az oka. Míg korábban a B sejtek szerepét nem tartották alapvetőnek a RA pathogenezisében, mára egyértelművé vált, hogy a B sejtek az antigénprezentációban, a rheumatoid factor és a citrullinált fehérjék elleni autoantitestek termelésében is kiemelt szerepet játszanak. Tartósan magas szérumszintű rheumatoid factor mellett nagyobb a lymphomák kialakulásának rizikója. Ami a szolid tumorokat illeti, több tanulmányban is fokozottnak találták a hörgőrák rizikóját, míg a colorectalis daganatok és az emlőrák gyakorisága az átlagpopulációéval összevethető, esetleg annál ritkább. Fontos kiemelni, hogy a RA terápiájának második vonalába nemrég bevezetett B sejt gátló terápia (anti-CD20 antitest; rituximab) elvileg csökkentheti a megnövekedett lymphoma rizikót, bár ez egyelőre nem bizonyított. A csökkent colorectalis carcinoma rizikót pedig a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID), ezen belül főleg a ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlók (coxibok) tartós szedésével hozzák összefüggésbe. Összességében azonban, a tumorok rizikójának fokozódása RA-ben nem egyértelmű, mert bár az alapbetegség malignitásra hajlamosít, az immunszuppresszív gyógyszerek, melyek önmagukban esetleg szintén fokozhatják a

tumorizikót, az alapbetegség aktivitásának és progressziójának csökkentése révén viszont előnyös hatásúak.

1.3.2. SSc-ben az esetek 3-11%-ában alakul ki malignitás. Elsősorban a lymphoproliferatív kórképek gyakoribbá válását írták le, míg szolid tumorok főleg a fibrosis által érintett szervekben (bőr, nyelőcső, tüdő) alakulhatnak ki.

1.3.3. SLE-ben elsősorban kis betegszámú kohorszvizsgálatok adatai állnak rendelkezésre. Több kutatócsoport a lymphomák, egyes sarcomák és az emlőrák fokozott mértékű előfordulását észlelték, de mások vizsgálatai ezt nem erősítették meg.

1.3.4. Bár ezen munkának nem része, a teljesség kedvéért röviden még egy autoimmun kórképről, a szekunder tumorok szempontjából kiemelten fontos Sjögren szindrómáról is szólnunk kell, hiszen ez a betegség szekunder módon viszonylag gyakran társul RA-hoz, SSC-hez és SLE-hez, sőt ezen kórképekben a társuló Sjögren szindróma a fokozott malignitási hajlam független rizikófaktor. A Sjögren szindrómás betegeknek összességében 13-44-szeres rizikója van NHL kialakulására, így ez a kórkép a krónikus autoimmun betegség talaján kialakuló tumorok prototípusa. Ezzel szemben, szolid tumorok kialakulása Sjögren szindrómában nem gyakoribb, mint az átlagpopulációban.

1.4. Az immunszuppresszív kezelés lehetséges daganatkeltő hatásai

Az autoimmun-reumatológiai kórképek kezelésében számos citotoxikus gyógyszert alkalmazunk. Néhányuk esetében ismert, hogy direkt vagy indirekt úton fokozzák a malignomák rizikóját. Egyes gyógyszerek a DNS-t direkt módon károsítják, ezért mutagének, ami tartós alkalmazás során fokozza a rák valószínűségét. Az általános immunszuppresszióknak az EBV által indukált lymphomák kialakulásában lehet szerepe. A cyclophosphamid direkt szöveti toxicitás révén okoz húgyhólyagrákot. A methotrexat vagy a Cyclosporin A mellékhatásprofilja általában jóval kedvezőbb. Tartós azathioprin terápia mellett mind a szolid, mind a haematológiai malignitások (lymphomák és leukaemiák) kialakulásának esélye nagyobb. A tumorok kialakulása arányos a kezelés időtartamával és a gyógyszer kumulatív dóziséval, de összefügghet az egyidejű dohányzással is. Az újabb hatóanyagok (pl. leflunomid, biológiai terápiás szerek) esetében a rizikófelmérés alig lehetséges, a használatukkal nyert rövid tapasztalat miatt. Az utóbbi két évtized terápiajában a biológiai szerek jelentettek áttörést. Számos kutatócsoport vizsgálta a TNF- α ellenes kezelés (infliximab, etanercept és adalimumab) és a malignus kórképek közötti kapcsolatot. A legtöbb vizsgálatban a malignitások gyakorisága összefüggést mutatott a biológiai szerek magasabb kumulatív dóziséval.

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

Összességében fontos kiemelni, hogy a lymphoma és egyéb szekunder tumorok képződése tekintetében valószínűleg, elsődlegesen a rosszul kezelt, tartósan aktív alapbetegség a fő rizikófaktor.

1.5. Szolubilis tumor-asszociált antigének reumatológiai kórképekben

A daganatok felszínükön tumor-asszociált antigéneket (TAA) hordoznak, mely szolubilis formában megjelennek a testnedvekben. Számos TAA nemcsak a daganatsejtek, hanem gyulladás során a leukocyták felszínén is megjelenhet. Több TAA szénhidrát és fehérje oldalláncai révén a sejtek tapadásában (adhézió) vesz részt, így valódi sejtadhéziós molekulaként működik. Az autoimmun kórképek közül néhány esetben RA-s, SSc-s és SLE-s betegekben is leírták, hogy bizonyos TAA-k szérumszintje emelkedett lehet.

Talán a legismertebb TAA család a carcinoembryonalis antigen (CEA; CD66) család. Tagjai elsősorban a colorectalis- és gyomordaganatok sejteiben jelennek meg. Munkacsoportunk elsőik között mutatta ki, hogy a CEA antigének a ráksejtek mellett a gyulladásos fehérvérsejteken, így neutrophil granulocytákon és monocyták/makrofágokon is megjelenhetnek. Adhéziós receptorként hatva a CD66 molekulák a tumorsejtek és leukocyták érfalhoz való tapadásában vesznek részt, ezáltal mind a metastasisképzésben, mint a gyulladásban jelentősek. A CD66 antigének ugyancsak kimutathatók a RA-s betegek synoviumában.

A CEA családon kívül más TAA-k is kapcsolatba hozhatók a gyulladással, és az autoimmun-reumatológiai betegségekkel. A CA15-3 elsősorban emlőrák, a CA19-9 hasnyálmirigyrák, a CA125 petefészekrák, a CA72-4 pedig gyomorrák és mucinosus petefészekrák sejteiben expresszálódik. Ezek a TAA-k is adhézív funkciókat látnak el.

A TAA-k esetében felmerül, hogy termelődésük összefüggést mutathat az egyes kórképek szervi manifesztációival illetve aktivitásával. RA-ban számos laboratóriumi marker használható erre: az IgM rheumatoid faktor (RF) szérumszintje jó prognosztikai marker, de nem követi a betegségaktivitást. A CRP viszont a gyakorlatban a gyulladásos aktivitás egyszerűen

mérhető és megbízható markere. A gyulladás fellángolásával viszonylag gyorsan emelkedik a szérumban CRP érték, a hatékony immunszuppresszió hatására viszont csökken.

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

2. CÉLKITŰZÉSEK

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

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Betegek

A DEOEC Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszék által gondozott 516 RA-s és 218 SSc-s, valamint a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Klinikai Immunológiai Tanszékén követett 860 SLE-s beteg adatait használtuk fel. A három betegség diagnózisát az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) megfelelő kritériumrendszere segítségével állítottuk fel. Ezen betegekben megvizsgáltuk a lymphomák és más szekunder tumorok társulását, a szekunder daganatos betegek alapvető jellegzetességeit. A keringő TAA-k szintjét 75 RA-s, 92 SSc-s és 40 SLE-s beteg, valamint 50 egészséges kontroll szérumban határoztuk meg. (Mint azt a minden betegnél és kontrollnál felvett kórtörténet, korábbi laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok (mellkasröntgen, hasi UH), sőt szükség esetén mammographia és endoscopos diagnosztika alapján megállapítottuk, a TAA mérésre kiválasztott betegek egyike sem szenvedett korábban vagy a vizsgálat idején malignus daganatos betegségben.)

3.2. Belső szervi manifesztációk, immunlaboratóriumi vizsgálatok és aktivitási skálák

Az egyes kórképekre jellegzetes szervi manifesztációk (vese, tüdő, szív, polyarthrititis, Raynaud syndroma, központi idegrendszer, serositis) meghatározása megfelelő képalkotókkal (mellkas-, kéz- és láb rtg felvétel, mellkas CT és HR-CT, hasi ultrahang, echocardiographia, koponya MRI, kapillaroszkópia) és laborvizsgálatokkal (rutinlabor, vizelet, légzésfunkció), szükség esetén biopsziával (vese) történt.

Az immunlaboratóriumi módszerek közül a szérum IgM RF és CRP koncentrációkat kvantitatív nefelometriával határoztuk meg. Az anti-CCP autoantitesteket második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA tesztel mértük. Az ANA-t (Hep2 sejten), SSc-ben az anti-topoizomeráz I (anti-Scl70) és anti-centromer (ACA) antitestet, SLE-ben a kettősszájú DNS elleni antitestet (anti-dsDNS) és az anti-kardiolipin IgG antitestet standard, rutin módszerekkel határoztuk meg. Mindenez vizsgálatok a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek.

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

3.3. Daganat-epidemiológiai vizsgálatok

A fent említett tanszékek szakrendelésein 1994-2008 április között megjelent és gondozott 516 RA-s, a 2000-2008 április közt gondozott 218 SSc-s és az 1965-2004 december közt követett 860 SLE-s beteg adatait dolgoztuk fel retrospektív módon, számítógépes adatbázis, a betegkartonok, és kórrajzok segítségével. Tájékoztatásul, mindhárom betegcsoportban meghatároztuk az egyes Standard Incidencia Ráta (SIR) értékeket, de ezekből következtetéseket csak az SLE esetében tudtunk levonni.

3.4. Szolubilis tumorantigének meghatározása a betegek szérumában

A TAA-k közül a CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125 és CA 72-4 meghatározása történt meg elektrokemilumineszcencia immunoassay-el. Egyrészt meghatároztuk a kórosan magas TAA szérumszintekkel rendelkező („pozitív”) betegek százalékos arányát, másrészt a TAA szérumszintek abszolút értékét is összevetettük, függetlenül attól, hogy ezek a koncentrációk a normál tartományba esnek-e vagy sem. Emellett a TAA szinteket összevetettük az aktivitási markerekkel, szervi manifesztációkkal és más immunlaboratóriumi paraméterekkel. A korrelációs vizsgálatokban a cutoff alsú határa alatti és felső határa feletti értékeket nem vettük figyelembe.

3.5. Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez az SPSS softwaret használtuk. A normál eloszlású változókat átlag $\pm$ SD értékekkel ábráztuk. Az adatok eloszlását a Kolmogorov-Smirnov teszttel határoztuk meg. A TAA szérumkoncentrációk és a szervi manifesztációk, aktivitási pontszámok és immunlaboratóriumi paraméterek közti összefüggéseket a Mann-Whitney teszttel értékeltük: $p < 0,05$ érték felelt meg statisztikailag szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Szekunder tumorok rheumatoid arthritisben

A tanulmányban 516, a Reumatológiai Tanszéken gondozott RA-s beteg adatait dolgoztuk fel. Azt a beteget tekintettük „gondozottnak”, aki korábban is legalább évente egyszer megjelent rendelésünkön, és 2007-2008 folyamán is legalább egyszer járt kontrollon.

A 13 daganat típusát tekintve, az esetek csaknem felében, 6 esetben bronchuscarcinoma igazolódott. Emellett 2 esetben pajzsmirigyrák (mindkét esetben

follicularis carcinoma), egy-egy esetben NHL, emlőrák, epehólyagrák, vastagbélrák és hasnyálmirigyrák jelentkezett.

4.2. Szekunder tumorok szisztémás sclerosisban

A tanulmányban 218, a Reumatológiai Tanszéken gondozott SSc-s beteg adatait dolgoztuk fel. A vizsgált betegek között 10 betegnél fejlődött ki összesen 11 malignus daganat. Mindegyik tumoros SSc-s beteg nő volt és a betegek fele (5/10) a dcSSc klinikai altípusba tartozott.

4.3. Szekunder tumorok szisztémás lupus erythematosusban

A tanulmányba 860, a III. sz. Belklinika Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott SLE-s beteget vontuk be. A betegek közül 37-nél fejlődött ki a vizsgált időszakban malignus betegség. A daganatok jelentkezését az életkor függvényében is vizsgáltuk és azt 10 éves periódusokra lebontva elemeztük. Az adataink szerint a 40- és 50- éves korosztály a leginkább veszélyeztetett a tumoros morbiditás tekintetében. A betegek 57%-a ebbe a korcsoportba tartozott. A 20-as életévekben hasonló gyakorisággal fordultak elő daganatok, mint a 70 éves korosztályban. 5-5 esetben alakult ki a 30-39 és 60-69 éves korú betegeknél. A különböző daganattípusok előfordulási sorrendje a következő volt: petefészekrák, bőrrák, hólyagrák, tüdőrák, vérképzőszervi daganatok, cervix carcinoma, gastrointestinális tumorok, emlőrák.

4.4. Szolubilis tumorantigének rheumatoid arthritisben

A RA-s betegek keringő TAA koncentrációjának meghatározása során azt észleltük, hogy szignifikánsan több RA-s betegben jelentkezett emelkedett (a felső határértéknél magasabb) szint a CA 19-9 (8.1% vs 0%), CA 125 (10,8% vs 7,1%), és CA 15-3 (17,6% vs 14,3%) esetében az egészséges kontrollokhoz viszonyítva ($p < 0.05$). Nem találtunk jelentős eltérést a RA-s betegek és a kontrollok között a szérumban CEA (22,2% vs 21,4%) és CA 72-4 (2,7% vs 2,1%) koncentrációk tekintetében.

Az abszolút szérumban koncentrációk összehasonlításakor, a CA 19-9 ($14,2 \pm 1,2$ vs $10,5 \pm 1,6$ kU/l) és a CA 125 ($23,9 \pm 1,8$ vs $16,8 \pm 2,2$ kU/l) szérumszintje összességében magasabb volt RA-ban, mint a kontrollokban ($p < 0,05$), függetlenül attól, hogy kóros érték-e az adott betegben vagy sem. Nem találtunk szignifikáns különbséget a CEA ($1,8 \pm 0,9$ vs $2,6 \pm 1,6$ µg/l), CA 15-3 ($18,6 \pm 3,3$ vs $19,2 \pm 5,3$ kU/l) és CA 72-4 ($2,5 \pm 1,6$ vs $1,5 \pm 1,4$ kU/l) esetében.

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

4.5. Szolubilis tumorantigének szisztémás sclerosisban

Amikor az emelkedett TAA szérumkoncentrációval rendelkező egyének százalékos arányát vetettük össze, szignifikánsan több SSc betegben láttunk abnormisan magas CA 19-9 (8,8% vs 2%), CA 125 (11,0% vs 6%) és CA 15-3 (28,4% vs 14%) koncentrációt az egészséges kontrollokhoz képest ($p < 0,05$). Nem volt hasonló különbség a CEA (20,9% vs 20%) és CA 72-4 (12,1% vs 8%) vonatkozásában.

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

Az SSc-s betegpopuláción belül a CEA és a CA 19-9 szérumszintek szignifikáns, pozitív korrelációt mutattak egymással ($R = 0,305$, $p = 0,003$). A CEA ugyancsak korrelált a CA 15-3 szintekkel ($R = 0,259$, $p = 0,02$). Nem találtunk korrelációt a többi TAA szérumkoncentrációja között.

4.6. Szolubilis tumorantigének szisztémás lupus erythematosusban

A normál tartományhoz képest emelkedett szérum TAA koncentrációjú („TAA pozitív”) SLE-s csoportban, szignifikánsan több betegnél találtunk emelkedett szérum CEA (32,5% vs 20,0%), CA 19-9 (7,5% vs 2,0%), CA 125 (15,0% vs 6,0%) és CA 72-4 (15,0% vs 8,0%) koncentrációkat a kontrollokhoz képest ($p < 0,05$). Az abszolút szérum TAA koncentrációk tekintetében egyetlen TAA esetében sem észleltünk különbséget az SLE-s betegek és kontrollok között (CEA: $3,5 \pm 2,8$ vs $1,8 \pm 1,4$ $\mu\text{g/l}$; CA 125: $19,7 \pm 10,9$ vs $23,9 \pm 3,2$ kU/l ; CA 19-9: $14,5 \pm 3,1$ vs $14,0 \pm 1,7$ kU/l ; CA 72-4: $3,0 \pm 2,1$ vs $2,5 \pm 3,4$ kU/l ; CA 15-3:

17,8±3,8 vs 18,6±2,2 kU/l) .

A különböző szérumszintek közötti korrelációt tekintve, SLE-ben a szérumszintek CA 19-9 szint szignifikáns összefüggést mutatott a szérumszint (R=0.580, p=0.009), CA 125 (R=0.500; p=0.029) és CA 15-3 (R=0.589, p=0.008) értékekkel. A szolubilis CA 125 ugyancsak korrelált a szérumszint CA 72-4 (R=0.532; p=0.019) és CA 15-3 (R=0.662; p=0.002) szintekkel.

Ami az SLE-s szervi tünetek és a szolubilis TAA-k közötti összefüggéseket illeti, 4 betegnek volt központi idegrendszeri érintettsége. Az idegrendszeri lupus jelenléte korrelált a szérumszint CA 72-4 szintekkel (Spearman: R=0.624, p=0.004) A szérumszint CA 125 szignifikáns összefüggést mutatott a SLEDAI komplex betegségaktivitási indexszel (R=0.666; p=0.002). A különböző TAA-k szérumszintjei és a lupusos bőr, szív, tüdő manifesztációk -, valamint a serositis, illetve az anti-dDNS vagy anti-kardiolipin IgG antitestek megléte közt sem fedeztünk fel kapcsolatot.

4.7. Új eredményeink

1. Bár a RA-s betegcsoportban felfedezett daganatok száma statisztikai értékeléshez nem elegendő, saját anyagunkban megállapítottuk, hogy az érintett betegeken előforduló malignus szolid tumorok több, mint fele hörgőrák volt, emellett jellegzetes volt még a follicularis pajzsmirigycarcinoma, az emlőrák és a hepatobiliaris rendszer daganatainak előfordulása. NHL csak elvétve fordult elő. Kóroki szempontból a dohányzás is lényeges faktor.
2. A sclerodermás betegcsoportban észlelt csekély számú malignus elváltozás mind középkorú nőbetegeken, és főleg a dcSSc formában alakult ki. Itt inkább B-sejtes lymphomákat találtunk, mint szolid tumorokat. Utóbbiak közt a nyelőcső-, cervix-, illetve bőrrák incidenciája volt magasabb.
3. Anyagunkban megfigyeltük, hogy az utóbbi években jelentősen megnőtt az SLE-s betegek tumoros morbiditása. A legveszélyeztetettebb életkori csoportok a 40-50 éves, a 20 – as és 70 éves korosztály. Szolid tumorok leggyakrabban az ovariumban és a bőrön alakultak ki, a hematológiai malignitások közül a NHL relatív kockázata mutatkozott legnagyobb.
4. RA-s betegek szérumában, az egészséges kontrollokhoz viszonyítva egyértelműen magasabb CA 15-3, CA19-9 és CA 125 értékeket mértünk, ez az eltérés szignifikáns volt. A

CEA és CA 72-4 szintek nem különböztek, illetve az abszolút koncentrációk tekintetében csak a CA 19-9 volt magasabb. Egyik keringő TAA érték sem mutatott összefüggést a szérum CRP és anti-CCP értékekkel. Ez utóbbiak az IgM RF koncentrációval korrelálnak.

5. A sclerodermás betegek szérumában mérhető markerszintekkel kapcsolatban ugyanazon szabályszerűségeket állapítottuk meg az egészségesek eredményeihez viszonyítva, mint a RA-s betegcsoportban. Kiemelendő viszont, hogy a populáción belül a szérumszintek pozitív korrelációt mutattak egymással. Abszolút szérumszinteket összehasonlítva a CEA és CA 15-3 mutatott csak szignifikáns eltérést. Ezen kívül, sclerodermában a szervi manifesztációk, a TAA és CRP értékek, valamint az autoantitest termelés közt is észlelhető pozitív összefüggés.

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

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Reumatológiai kórképekkel társuló tumorok

5.1.1. Rheumatoid arthritis

Az RA-s betegek túlélési adatai a diagnosztikai és terápiás lehetőségek bővülésével, különösen az anti-CCP antitest meghatározásával, az ultrahang és MRI elterjedésével, valamint a biológiai terápia bevonulásával az utóbbi évtizedekben javultak. Ennek megfelelően, az utóbbi időben az érdeklődés előterébe kerültek a hosszabb túlélés következtében lényegessé váló krónikus komorbiditások és az ezekkel kapcsolatos túlélési adatok. A tanszékünkön gondozott 516 RA-s betegből 13 betegnél találtunk malignus tumort (a betegek 2,5%-a). A daganat 11 esetben követte az RA kialakulását, 2 esetben megelőzte azt. Az egyes daganattípusokat tekintve, bár a szakirodalom elsősorban az NHL gyakoribbá válását említi, a mi esetünkben a bronchuscarcinoma volt a leggyakoribb (6 eset, 46%), ezt a pajzsmirigy follicularis rákja követte (2 eset), de betegeink között cutan NHL, emlőrák, epehólyagrák, vastagbélrák és hasnyálmirigyrák is előfordult. Az átlagos túlélés náluk 4,7 év

volt. Bár a daganatos betegek alacsony száma a kohorszt nem teszi alkalmassá részletes statisztikai elemzésre, a malignitások számát tekintve az RA-s betegek valamivel veszélyeztetettebbek (SIR: 1,12 a Health for All adatbázis átlagpopulációs adataihoz képest). Legmagasabb a hörgőrák (10,9 - 6 eset) és a pajzsmirigyrák (70,7 - 2 eset) SIR-je. Bár az epehólyagráké is 18,5, itt csak egyetlen eset szerepelt.

Ami a daganat pathogenezist illeti, míg a B sejtek szerepe, a Sjögren syndromával és SLE-vel ellentétben, sokáig nem volt egyértelmű, mára világossá vált, hogy a krónikus B sejt stimuláció és a megnövekedett autoantitest képződés az RA pathogenezisének egyik sarkköve. Nem véletlen tehát, hogy a tartósan aktív, alulkezelt RA-s betegekben megnő a döntően B sejt lymphoproliferatív kórképek incidenciája, miközben a B sejt gátló rituximab csökkentheti a lymphoma rizikót. A szolid tumorok közül elsősorban azok válnak gyakoribbá RA-ban, amelyek a gyulladás által is érintett szervekben (pl. tüdő) jelentkeznek. A rizikófaktorok közül egyértelműen a tartósan aktív alapbetegség az elsődleges. A remisszióban levő betegekhez képest az igen aktív arthritisek daganatrizikója 26-70-szeres is lehet. Emiatt, a terápiával kapcsolatos aggályok ellenére, nem lehet kérdéses, hogy az ízületi gyulladást agresszíven csökkenteni kell. Saját daganatos betegeink is döntően a súlyosabb RA kórformához tartoztak: többségüknél számos DMARD-ra, sőt biológiai terápiára volt szükség. Többségüknél magas IgM RF illetve anti-CCP szérumkoncentrációt mértünk és sok beteg már egy vagy több ízület protetizálásán is átesett. Az egyéb faktorok közül a dohányzás mind a RA kialakulásában, mind a daganatkeltésben szerepet játszik. Vizsgált betegeink csaknem fele, a hörgőrákosok 83%-a dohányzott. A betegség tartama, különösen, ha az eltelt évek alatt az arthritis többnyire aktív volt, szintén pathogenetikai jelentőségű lehet. Tumoros betegeink között az RA átlagos fennállása a tumor kezdetén 11 év volt, de voltak 20 évnél hosszabb ideje RA-s betegeink is. A nemi megoszlás kérdése vitatott, mindenesetre figyelemreméltó, hogy amíg az összes RA-s betegünk között a nők háromszoros arányban szerepeltek, addig a daganatos RA-s betegek között, ötször több volt a nő. Tankönyvi adat, hogy az RA lefolyása és prognózisa a nők között rosszabb, ez közvetve magyarázhatja, hogy a daganatos betegek között még nagyobb a női túlsúly. Két beteg szekunder Sjögren syndromában is szenvedett, ami önmagában is fokozza a daganatrizikót.

A bronchusrákot figyelembe véve, amiből 6 esetünk is volt, a rizikófaktorok közül külön kiemelendő a dohányzás (6-ból 5-en dohányoztak), és esetleg a MTX tüdőfibrosist okozó mellékhatása (6-ból 5-en tartósan szedtek MTX-t). Manifeszt tüdőfibrosis, és ennek talaján a hörgőcarcinoma kifejlődése csak a 6. betegnél volt követhető.

Külön vitát képez az immunszuppresszív kezelés kérdése. A valószínűleg carcinogén CPH-t és AZA-t ma már alig használjuk a napi gyakorlatban, a mi betegeink között is mindössze egy beteg kapott CPH-t. A MTX elvileg fokozhatja a lymphoma kialakulásának rizikóját, de hosszabb távon inkább csökkenti az RA-hoz társuló daganatképződést. Az elmúlt évek nagy metaanalízisei azonban valóban felvetik, hogy az TNF-gátló biológikumok megnövelhetik a lymphoma kialakulásának rizikóját. A mi betegeink között csak négyen kaptak biológiai terápiát, és az ok-okozati összefüggést nem lehetett igazolni. Tanszékünkön jelenleg 200-nál több RA-s beteg kapott anti-TNF kezelést, és lymphoma eddig egyetlen esetben sem fordult elő. A legújabb, 2008 májusában megjelent összefoglaló amellet foglalt állást, hogy az TNF- gátlószerek direkt carcinogenitása nem valószínű, és a hatás-kockázat viszonyát mérlegelni kell. A gyógyszeres kezelés és a tumorindukció összefüggéseinek vizsgálatokor mindenképpen figyelembe kell venni, hogy az egyes szerek esetében legalább 15-20 éves tapasztalat szükséges, hogy egyértelmű következtetést lehessen levonni a hosszú távú mellékhatások tekintetében.

5.1.2. Szisztémás sclerosis

A túlélési adatok javulása miatt sclerodermában is egyre inkább előtérbe kerülnek a krónikus szövödmények, így a szekunder tumorok is. SSc-ben a renalis krízis incidenciája egyértelműen csökkent, az alveolitis, pulmonalis fibrosis és pulmonalis hypertensio korai felismerése is legtöbbször megtörténik, és számos gyógyszeres kezelés elérhető. Ezzel szemben a vascularis manifestációk és a szekunder tumorok kérdése inkább előtérbe került.

Ebben a kórképben is a krónikus gyulladásos-autoimmun betegséghez vezető pathogenetikai faktorok, így a krónikus B sejt stimuláció (lymphoma) valamint a károsodott szervekben (sclerodermában a bőr, nyelőcső, tüdő) fennálló, atypiává majd malignitássá fajuló gyulladás vezethet szekunder tumorok kialakulásához. Emellett néhány, az SSc kezelésében is használatos gyógyszer (leginkább a cyclophosphamid) onkogenitást fokozó hatása is valószínűsíthető.

A közelmúltban publikáltuk 366 Pécsen és Debrecenben gondozott SSc-s beteg túlélési adatait. Összesen 16 korai (= a scleroderma kezdete utáni 4 éven belüli) malignitást regisztráltunk (4,4%). A tanszékünkön gondozott 218 sclerodermás betegből 10 betegnél összesen 11 malignus tumort (a betegek 4,6%-a) találtunk. Ez megegyezik a 366 hazai beteg túlélés-elemzése kapcsán találttal (4,4%).

Az egyes daganattípusokat tekintve, irodalmi adatokkal egyezően, a NHL volt a leggyakoribb malignitás (3 eset), ezt az emlő- és tüdőrák követte (2-2 eset), de betegeink között nyelőcsőrák, cervixrák, bőrrák és sarcoma is előfordult. Míg általában a betegek többsége a limitált formához (lcSSc) tartozik, addig a daganatos sclerodermás betegek közül 5 (50%) a diffúz (dcSSc) alcsoportba tartozott.

5.1.3. Szisztémás lupus erythematosus

SLE-ben a korai halálzásért elsősorban a veseelégtelenség illetve különböző infekciók tehetők felelőssé, míg a késői halálokok között különböző cardio- és cerebrovasculáris betegségek, thromboemboliás szövődmények, illetve a daganatok szerepelnek. Az általunk vizsgált betegek között a daganatos morbiditás 4,3%-os, a mortalitás 2%-os volt.

A daganatos morbiditást tízéves periódusonkénti elemzése azt igazolta, hogy a tumoros betegek száma növekedett. Valószínű, hogy az 1970 előtti periódusról nem megbízhatóak az adataink. Ugyanakkor az utóbbi 15 évben javultak a tumordiagnosztikai módszerek is. Ezért feltehetőleg, egyre több esetben (és korábban!) kerülnek felismerésre a daganatok.

Adataink szerint, a tumoros betegség leggyakrabban a 40-60 éves korosztályt érinti. Nagyon fontos kiemelni, hogy daganatok 37 beteg közül 21-ben (57%) az SLE diagnózisát követő első 10 éven belül alakultak ki, holott a tumorok jelentkezését, késői szövődményként vártuk.

Az általunk vizsgált populációban minden beteg részesült kortikoszteroid kezelésben, emellett a betegek jelentős hányada kapott egyéb immunszuppresszív szert is. Ennek a tumor indukcióra gyakorolt hatását csak további vizsgálatokkal lehet majd igazolni.

5.2. Szolubilis tumorantigének reumatológiai kórképekben

5.2.1. Rheumatoid arthritis

A daganatsejtek mellett a gyulladásos fehérvérsejtek felszínén is expresszálódhatnak tumorantigének szolubilis formában, rákbetegek és különböző autoimmun gyulladásos betegségekben szenvedők szérumában is kimutathatók. Ebben a munkában 75 RA-s beteg véréből határoztuk meg a CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 és CA 72-4 szinteket, ezeket

pedig összevetettük 50 kontroll szérummal. Minden TAA kimutatható volt mindkét csoportban. Az emelkedett (a normál tartomány felső határát meghaladó) szérum koncentrációt mutató RA-s csoport adatait elemezve és százalékosan kiértékelve azt találtuk, hogy szignifikánsan több RA-s beteg volt „TAA pozitív” CA 19-9, CA 125 és CA 15-3 tekintetében, mint az egészséges egyének. Ezen túl, az átlag szérumszintek értékelésekor azt tapasztaltuk, hogy a CA 19-9 és CA 125 koncentrációk minden RA-s beteg esetében magasabbak voltak a kontrollokénál. A CEA és CA 72-4 értékét illetően nem volt ilyen különbség a betegek és a kontrollcsoport „TAA pozitivitása” közt.

Korábban viszonylag kevés információ látott napvilágot a keringő TAA-k lehetséges pathogenetikai, diagnosztikai, esetleg prognosztikai jelentőségét illetően RA-ban. A CA 19-9 antigént más autoimmun betegségek mellett RA-ban is sikerült kimutatni. Más szerzők mellett korábban mi is észleltük a CEA fokozott expresszióját RA-s betegek synoviális leukocytaín. Saját eredményeink azt mutatják, hogy RA-ban a CA 19-9, CA 125 és valószínűleg a CA 15-3 termelés is nő, az egészségesekhez viszonyítva.

A keringő TAA-k közt prognosztikai és az aktivitást jelző markert tekintve, korrelációt kerestünk a különböző szolubilis TAA-k, illetve az IgM RF, anti-CCP, CRP és a DAS28 között. Csupán a CEA mutatott szignifikáns összefüggést a RF termeléssel. Noha nem sikerült a kontrollcsoporthoz képest emelkedett szolubilis CEA értéket találnunk az RA-s betegek szérumában, mégis a legtöbb RA-s betegben kimutatható szolubilis CEA, és korábbi tanulmányok is leírják a celluláris CEA synoviális expresszióját. A TAA-k esetleges patogén szerepe RA-ban és más reumatológiai kórképekben nem egészen tisztázott. A jelen vizsgálatunkban elemzett TAA-k mindegyike olyan szénhidrát oldalláncokat tartalmaz, melyek áttétképzés során részt vesznek a daganatsejtek adhéziójában.

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

5.2.2. Szisztémás sclerosis

Sclerodermában a TAA-k lehetséges pathogenetikai vagy diagnosztikus/prognosztikus szerepe nem ismert, az irodalmi hivatkozások is csekélyek. 92 gondozott SSc-s betegünkben és 50 egészséges kontrollban határoztuk meg a szérumban CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 és CA 72-4 koncentrációkat. Mindegyik keresett marker mérhető volt a sclerodermás betegek szérumban. A normál tartomány felső határát meghaladó marker koncentráció tekintetében szignifikánsan több SSc-s beteg volt a CA 19-9, CA 125 és CA 15-3 esetében "TAA pozitív", mint kontroll egyén. Az abszolút szérumban TAA szinteket figyelembe véve, a szérumban CEA és CA 15-3 szintek emelkedettek voltak a sclerodermás betegcsoportban a kontrollokhoz képest.

Összefüggéseket kerestünk a sclerodermás betegpopuláción belül a különböző marker értékek, illetve a TAA-k és az egyes szervi manifesztációk, valamint az immunszerológiai eltérések között. A szérumban CEA szignifikáns kapcsolatot mutatott a CA 19-9 és CA 15-3 szintekkel. A TAA-k közül a szolubilis CEA, CA 15-3 és CA 19-9 szintje korrelált a sclerodermás veseérintettséggel, a CA 15-3 pedig ezen kívül a polyarthralgia/polyarthritisszel, ANA pozitivitással és CRP-vel is. A CRP, amit az SSc aktivitási markerének használtunk, szintén a CA 15-3-mal mutatott összefüggést.

5.2.3. Szisztémás lupus erythematosus

40 SLE-s betegben határoztunk meg szérumban marker szinteket, összevetve 50 egészséges kontroll értékeivel. Szignifikánsan több SLE-s beteg bizonyult "TAA pozitívnak" a CEA, CA 19-9, CA 125 és CA 72-4 tekintetében az egészségesekhez viszonyítva. Ezzel szemben, az abszolút szérumban TAA koncentrációkat értékelve, egyetlen marker esetében sem találtunk különbséget az SLE-s betegcsoport és a kontrollcsoport között.

Ami az egyes TAA-k közti, illetve a TAA-k és szervi tünetek közti összefüggéseket illeti, a szolubilis CA 19-9 összefüggést mutatott a CEA, CA 125 és CA 15-3 tumormarkerekkel. Korrelációt találtunk a CA 72-4 termelés és a központi idegrendszeri érintettség (neuro-lupus) között. A SLEDAI széles körben alkalmazott, komplex lupusos aktivitási index. Saját anyagunkban, a szolubilis CA 125 korrelált a SLEDAI pontszámmal.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen munka eredményeit és az irodalmi adatokat összevetve elmondható, hogy a korai diagnózis (új laboratóriumi és képalkotó lehetőségek), az egyre szélesedő terápiás paletta, és a centrumokban elérhető aktív gondozás következtében az autoimmun-

reumatológiai, ezen belül az RA-s, sclerodermás és SLE-s betegek túlélése egyre nagyobb, növekszik a gondozott betegek átlagos életkora, ezért várhatóan növekedni fog a krónikus szervi károsodások, így elsősorban a vascularis betegségek és a társuló tumorok előfordulási gyakorisága. Saját és mások eredményei arra hívják fel a figyelmet, hogy ezen kórképekben megnő a tumoros morbiditás és mortalitás. Ha a gondozás arthritis/immunológiai centrumokban történik, valószínűleg a korai diagnosztika és az alapbetegség korai agresszív kezelése következtében a szekunder tumorok prevalenciája alacsonyabb lehet, mert a malignitások kialakulása elsősorban a tartósan aktív alapbetegséggel és a hosszan fennálló szervi gyulladással függ össze. Nagyon fontos tehát, hogy ezeket a kórképeket korán és agresszíven kezeljük, emellett a magasabb rizikójú csoportokban szűrővizsgálatokat végezzünk és a daganat gyanúja esetén részletes tumorkutatás történjen.

Az autoimmun betegségek pathogenezisének és labordiagnosztikájának érdekes adaléka lehet a tumormarkerek (TAA) meghatározása. Az antigének szénhidrát oldalláncaik révén sejtadhéziós molekulaként funkcionálnak, számos marker expresszálódik mind a daganatsejtek, mind a gyulladásoos leukocyták felszínén, és a TAA-k résztvesznek a metastasisképződésben és a gyulladásoos folyamatokban egyaránt. A sejt felszínről leválva, szolubilis formában megjelennek és mérhetővé válnak a szérumban. Saját eredményeink és mások vizsgálatai arra utalnak, hogy több TAA, elsődlegesen a CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 és CA 72-4 termelődik fokozott mértékben RA-ban, SSC-ben illetve SLE-ben. A markerkoncentráció esetenként akár betegségaktivitást is jelezhet, de talán ennél fontosabb, hogy több TAA szérumszintje összefüggést mutat az egyes említett kórképekre jellemző szervi manifesztációkkal. A szolubilis TAA-k meghatározása tehát közelebb vihet bennünket bizonyos pathogenetikai kérdések megválaszolásához, emellett egyes esetekben az adott betegségre jellemző autoimmun jelenségek és szervi érintettség indikátora is lehet.

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

7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

7.1. Az értekezést megalapozó közlemények:

- 1.) **Szekanecz É.**, András Cs., Kiss E., Tamási L., Szántó J., Szekanecz Z.: Reumatológiai kórképek és tumorok: paraneoplasziás szindrómák. Lege Artis Medicinae (LAM), 16: 749-756, 2006. (IF 0)
- 2.) **Szekanecz É.**, András Cs., Kiss E., Tamási L., Szántó J., Szekanecz Z.: Szisztémás autoimmun kórképekben és immunszuppresszív terápia következtében kialakuló szekunder tumorok. Magy Immunol, 5: 10-15, 2006. (IF 0)
- 3.) **Szekanecz É.**, András Cs., Sándor Z., Antal-Szalmás P., Szántó J., Tamási L., Kiss E., Szekanecz Z.: Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. Autoimmun Rev, 6: 42-47, 2006. (IF 3.091)
- 4.) **Szekanecz É.***, Sándor Z.* , Antal-Szalmás P., Soós L., Lakos G., Besenyei T., Szentpétery Á., Simkovics E., Szántó J., Kiss E., Koch AE., Szekanecz Z.: Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125 and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation ? Ann NY Acad Sci, 1108: 359-371, 2007. (IF 1.930) (*Co-first authors with equal contribution.)
- 5.) **Szekanecz É.**, Szamosi S., Gergely L., Keszthelyi P., Szekanecz Z., Szücs G.: Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol, 27: 1163-1166, 2008. (IF 1.459)
- 6.) Tarr T, **Szekanecz É.**, Zeher M., Szegedi G., Kiss E. Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosusos betegek körében. Orv Hetil 147: 2229-2233, 2006. (IF 0)
- 7.) Tarr T, Györfy B, **Szekanecz É.**, Bhattoa HP, Zeher M., Szegedi G., Kiss E. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. Ann NY Acad Sci 1108: 76-82, 2007. (IF 1.930)
- 8.) **Szekanecz É.**, Szekanecz Z., Kiss E., Keszthelyi P., Szücs G.: Szekunder malignus tumorok szisztémás sclerosisban. Magy Reumatol, in press.
- 9.) **Szekanecz É.**, Szücs G., Kiss E., Szabó Z., Szántó S., Tarr T, Szekanecz Z.: Rheumatoid arthritisben előforduló szekunder malignus tumorok hátterének vizsgálata. Az alapbetegség és az immunszuppresszív kezelés kóroki szerepe. Lege Artis Med (LAM), in press.
- 10.) **Szekanecz É.**, Szücs G., Szekanecz Z., Tarr T, Antal-Szalmás P., Szamosi S., Szántó J., Kiss E.: Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. J Autoimmunity, Epub.2008, (IF 2.154)

Összesített IF: 10.564

7.2. Az értekezés témakörében készült absztraktok:

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

- 2.) **Szekanecz É.**, András Cs., Sándor Zs., Antal-Szalmás P., Szántó J, Tamási L., Kiss E., Szekanecz Z.: Malignancies and tumor antigens in rheumatic diseases. 6th Central European Congress of Rheumatology, Zdravniski Vestnik 75 Suppl 1: I-69, 2006.
- 3.) **Szekanecz, É.**, Antal-Szalmás, P., Sándor, Zs., Szekanecz, Z.: Tumor-associated antigens in rheumatoid arthritis. 7th Annual European Congress of Rheumatology, Amsterdam, Holland. Ann Rheum Dis 65 Suppl II, 623, 2006.
- 4.) **Szekanecz É.**, Antal-Szalmás P, Sándor Zs, Soós L, Lakos G, Szántó J, Kiss E, Koch AE, Szekanecz Z.: Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA-19-9, CA125 and CA15.3 with adhesive properties in rheumatoid arthritis. 5th International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy. Autoimmun Rev, Suppl: 211, 2006.
- 5.) **Szekanecz É.**, Szekanecz Z., Antal-Szalmás P, Szamosi Sz, Szántó J, Szücs G. Tumor-associated antigen production is increased in systemic sclerosis and may be associated with kidney involvement and markers of inflammation. 9th Annual European Congress of Rheumatology, Paris, France. Ann Rheum Dis 67 Suppl II:505, 2008.

7.3. Egyéb témakörben megjelent könyvrészlet:

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

7.4. Egyéb témakörben megjelent közlemények:

- 1.) **Szekanecz É.**, Miltényi L., Répássy G.: Correlation between the localisation and treatment of early stage vocal cord cancer. 13th Annual ESTRO Meeting, Granada, Spain, 1994. Radiotherapy and Oncology Vol. 32 (Suppl.), 1994. (IF 0)
- 2.) **Szekanecz É.**, Tóth Á.: Hirtelen nagyothallás. Háziorvosi Továbbképző Szemle III. évf./3. 218-220, 1998 (IF 0)
- 3.) Szekanecz Z., **Szekanecz É.**, Morvai K., Rácz T., Szegedi Gy., Sziklai I.: Az otosclerosis pathogenesis és klinikumának modern szemlélete: a gyógyszeres terápia lehetőségei. Orv Hetil, 140 évf./44, 2435-2440, 1999 (IF 0)
- 4.) András Cs., Szántó J., Szekanecz Z., Csiki Z., Illés Á., **Szekanecz É.**, Dankó K.: A reumatológiai paraneopláziák klinikai jelentősége. Magy Immunol, 5: 4-11, 2006. (IF 0)
- 5.) Tóth L., **Szekanecz É.**, Sziklai I.: A kontakt endoszkópia alkalmazásának lehetőségei a fej-, nyaksebészetben. Fül-orr-gégegyógyászat 58-61, 2007./2 (IF 0)
- 6.) Horváth Á., Adamecz Zs., Opauszki A., **Szekanecz É.**, Varga I., Szilasi M.: A taxotere-cisplatin kemo-radioterápia klinikai vizsgálata NSCLC III.A betegeken. MST VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007.
- 7.) András C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, **Szekanecz É.**, Szodoray P, Dankó K.: Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. J Rheumatol 35: 438-444, 2008. (IF 2.940)

7.5. Egyéb témakörben készült absztraktok:

- 1.) **Szekanecz É.**, Miltényi L.: A sugárkezelés szerepe az agykoponya tumorainak kezelésében (Bp. onil. Abstr.) MOT Kongresszusa, Budapest, 1991.
- 2.) **Szekanecz É.**, Juhász A., Papp Z., Jókay I.: A gyermekkori orrpolyposításról egy esetünk kapcsán. Magyar Fül-orr-gégeorvosok Kongresszusa, Zalakaros, 1997.
- 3.) **Szekanecz É.**, Rácz T., Szekanecz Z., Sziklai I., Lampé I.: The role of alfacalcidol in the therapy of otosclerosis. Danube Symposium, Bratislava, Czech Rep., 1998.
- 4.) Szekanecz, Z., **Szekanecz, É.**, Morvai, K., Rácz, T., Szegedi, Gy., Sziklai, I.: Az otosclerosis pathogenezisének modern szemlélete (összefoglalás). Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság VIII. Kongresszusa, Kecskemét. Ca és Csont, 2 (Suppl 2): S22, 1999.
- 5.) **Szekanecz É.**, Godó Zs., Szántó J., Sziklai I., Horváth Á.: A fej-nyaki tumorok kombinált radio-kemoterápiás kezelésének effektivitása – kemoterápiás modalitások. (Abs.44.) MKOT II. Kongresszusa, Budapest, 2002.
- 6.) Godó Zs., **Szekanecz É.**, Horváth Á., Szántó J., Sziklai I.: Loko-regionálisan előrehaladott fej-, nyaki tumorok radio-kemoterápiája, klinikánkon. (Abs. 45.) MKOT II. Kongresszusa, Budapest, 2002.
- 7.) **Szekanecz É.**, Jókay I., Papp Z., Adamecz Zs., Karosi T., Sziklai I.: Fej-nyaki érintettséget mutató kettős tumorok klinikánk beteganyagában. Magyar Fül-orr-gégeorvosok Kongresszusa, Sopron, 2004.
- 8.) **Szekanecz É.**, Jókay I., Adamecz Zs., Sziklai I.: Fej-, nyaki érintettséget mutató kettős tumorokkal szerzett tapasztalataink klinikánk beteganyagában. (Abs. 80.) MKOT III. Kongresszusa, Budapest, 2004.
- 9.) **Szekanecz É.**, Jókay I., Adamecz Zs., Sziklai I.: Concomittant solid tumors of the head and neck (Case reports). EUFOS Congress, Rhodos, Greece 2004
- 10.) **Szekanecz É.**, Horváth Á., Szántó J., Opauszki A., Adamecz Zs.: Fej-, nyak tumorok radio-kemoterápiája. MST VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007.
- 11.) Opauszki A., Horváth Á., Lengyel L., **Szekanecz É.**, Kiss M., Szilasi M., Adamecz Zs.: Daganatok családi halmozódása. MST VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007.
- 12.) Adamecz Zs., **Szekanecz É.**, Horváth Á., Urbancsek H., Kiss M., Opauszki A.: A dohányzás és a tumorok. MST VIII. Kongresszusa, Debrecen, 2007.