

OTKA T 48541 (Dr Szekanecz Zoltán és mtsai)

A kutatási eredmények ismertetése

1. Betegek és módszerek

1.1. Betegek

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

1.2. Belső szervi manifesztációk, immunlaboratóriumi vizsgálatok és aktivitási skálák

Az egyes kórképekre jellegzetes szervi manifesztációk (vese, tüdő, szív, polyarthrit, Raynaud syndroma, központi idegrendszer, serositis) meghatározása megfelelő képalkotókkal (mellkasröntgen, kéz és lábfelvétel, mellkas CT 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 Cobas Mira Plus (Roche) készülékkel, RF és CRP reagensekkel (Dialab). A RF normálértéke <50 U/ml, a CRP-é <5 mg/l volt. Az anti-CCP autoantitesteket második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszttel mértük (Eurodiagnostica, Arnhem) a gyártó utasításai szerint. Az anti-CCP2-t >25 U/ml szérumkoncentráció esetén tekintettük pozitívnak. Az ANA-t (Hep2 sejten), SSc-ben az anti-topoizomeráz I (anti-Scl70) és anti-centromer (ACA) antitestet, SLE-ben a kettősszálú 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.

1.3. Daganat-epidemiológiai vizsgálatok

A fent említett tanszékek szakrendelésein 1994-2008 április között megjelent és gondozott 516 RA-s beteg, a 2000-2008 április közt gondozott 218 SSc-s beteg és az 1965-2004 december közt követett 860 SLE-s beteg adatait dolgoztuk fel retrospektív módon számítógépes adatbázis és a betegkartonok, kórrajzok segítségével. Ezen három betegpopulációban megkerestük és feldolgoztuk a malignus daganatos eseteket. A daganatok diagnosztizálása különböző képalkotó eljárások (röntgen, ultrahang, CT, MRI), endoszkópos módszerek és biopsziás szövettani mintavételek alapján történt. Elemeztük a leggyakrabban megjelenő daganatféleséget, szövettani típusokat, az alkalmazott immunszuppresszív terápiát és annak lehetséges daganatkeltő hatását. Az RA-ban, SSc-ben és SLE-ben nyert daganatgyakorisági adatokat összevetettük az átlagpopuláció adataival, melyet a HFA (Health for All) adatbázisból nyertünk. Statisztikai feldolgozáshoz elegendő eset csak az SLE-s populációban fordult elő, itt az eredményeket 10 éves időintervallumokra felbontva is összehasonlítottuk (1970 előtti periódus, 1971-1980, 1981-1990, 1991-2000, illetve az utolsó 2001-2004 decembere közötti időszak).. Mivel a legtöbb daganattípus betegeink között egyébként csak egy-két esetben fordult elő, ezért a

RA-s és SSc-s betegcsoportokban részletes statisztikai elemzésre nem nyílt mód. Tájékoztatásul azonban mindhárom betegcsoportban meghatároztuk az egyes Standard Incidencia Ráta (SIR) értékeket, de ezekből következtetéseket csak az SLE esetében tudunk levonni. Mindhárom betegcsoportban táblázatos formában mutatjuk be a daganattal szövődött esetek jellegzetességeit, illetve a viszonylag kis esetszám miatt RA-ban és SSc-ben az egyes eseteket egyenként is bemutatjuk.

1.4. Szolubilis tumorantigének meghatározása a betegek szérumában

A TAA-k közül a CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 és CA72-4 meghatározása történt meg elektrokemilumineszcencia immunoassay-el, Modular E170 laboratóriumi automatán (Roche, Basel) (1. táblázat). A protokoll a gyártó útmutatásai szerint történt. Az egyes TAA-k normálértékei a következők: CEA <3,4 µg/l, CA19-9 <34 kU/l, CA15-3 <25 kU/l, CA125 <35 kU/l, CA72-4 <6,9 kU/l. Mindegyik RA-s, SSc-s és SLE-s mintát lemértük ezen TAA-kra. 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 normal tartományba esnek-e vagy sem. Emellett a TAA szinteket összevetettük a fent leírt aktivitási markerekkel, szervi manifesztációkkal és más immunlaboratóriumi paraméterekkel. A korrelációs vizsgálatokban a cutoff alsú határa alatti és felső határa feletti értékeket nem vettük figyelembe.

1.5. Perifériás vér TLR expresszió vizsgálata

A betegek perifériás vér leukocitáinak FACS analizisét teljes vérből, a klinikánkon működő Coulter XL citofluoriméteren végezzük el. A TLR2, TLR3, TLR4 és TLR9 elleni antitesteket az eBiosciences cég gyártotta. A sejteken mért fluoreszcencia intenzitás illetve a pozitív sejtek százalékos aránya a két, összehasonlításban vizsgált paraméter.

1.6. Statisztikai analízis

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

2. Eredmények

2.1. 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 vizsgált betegek között összesen 13 betegnél fejlődött ki malignus daganat (a betegek 2,5%-a) (2. táblázat). Két betegnél (8. és 11. számú betegek) még a RA kezdete előtt jelentkezett tumor. A 8. betegnél a RA kezdete előtt 5 évvel bronchuscarcinoma, mely meggyógyult, a 11. sz. betegnél az RA fellépte előtt egy évvel follicularis pajzsmirigycc.. A két beteg túlélése 10 illetve 9 év, így gyógyultnak tekinthetők. A tumoros RA-s betegből 2 volt férfi (15%) és 11 nő (85%). Amíg tehát összes RA-s betegpopulációnkban a férfi:női arány 1:3,6, addig a daganatos betegek közt ez 1:5,5. A vizsgált betegek átlagéletkora a RA felismerésekor 51,4 év (32-67 év) volt. A tumor megjelenésekor a betegek átlagéletkora 61,8 év (40-76 év) volt. Az RA kezdetétől átlagosan 11,2 év (-5 év – 28 év) telt el a daganat jelentkezéséig (a két, RA-t megelőző tumor esetében ez az idő -5 illetve -1 év). A 13 beteg közül mostanáig 5 hunyt el (38%), a halál 4 esetben a kiterjedt daganat direkt következménye volt. A 12. betegben a pajzsmirigycc gyógyultnak volt tekinthető, a cachexiához és halálhoz amyloidosis vezetett. A halál mind az 5 betegnél 2 éven belül, 4 esetben fél éven belül bekövetkezett. A meghalt betegek átlagos túlélése 0,7 év volt, a jelenleg is élő betegek átlagos túlélése most 7,3 év, az összes beteg átlagos túlélése 4,7 év.

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

Bár a daganatok száma meglehetősen alacsony a statisztikai elemzéshez, a Health for All adatbázis alapján, mely a magyarországi, a lakosságra vonatkoztatott incidencia adatokat tartalmazza, tájékoztatásul közöljük az RA-s betegekben észlelt SIR értékeket azokban a tumortípusokban, amelyekben a mi betegek is szenvedtek (1. táblázat). Az összes malignitást

tekintve a SIR 1,12 (CI: 0,91-1,33) volt. RA-s betegeink és az átlagpopuláció összehasonlításakor a hörgőrák, pajzsmirigyrák, colorectalis rák, emlőrák, epehólyagrák és NHL SIR értékei sorrendben 10,9, 70,7, 2,2, 2,5, 18,5 és 6,1 voltak (1. táblázat).

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

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

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

Daganattípus	Populációs incidenciája / 100000 lakos*	RA incidenciája/516 beteg	RA incidenciája/100000	SIR
Hörgőcc.	106,2	6	1162,8	10,9
Colorectalis cc.	86,2	1	193,8	2,2
Emlőrák	78,8	1	193,8	2,5
Cholecystacc.	10,5	1	193,8	18,5
Pajzsmirigycc.	5,5	2	387,6	70,7
Lymphoma	31,7	1	193,8	6,1

* A Health for All adatbázis alapján

2.2. 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 (a betegek 4,6%-a). Egy betegnél (TJ) még a SSc kezdete előtt 3 évvel igazolódott emlőrák, amely viszont sebészi kezelés mellett gyógyult. Ugyanezen betegben később NHL jelentkezett. Mindegyik tumoros SSc-s beteg nő volt és a betegek fele (5/10) a dcSSc klinikai altípusba tartozott. A vizsgált betegek átlagéletkora a SSc felismerésekor 54,6 év (30-69 év) volt. A tumor megjelenésekor a betegek átlagéletkora 61,5 év (42-71 év) volt.

Az SSc kezdetétől átlagosan 6,6 év telt el a daganat jelentkezéséig (-3 - 16 év; TJ-né esetében -3 év szerepel). A betegek közül mostanáig 5 hunyt el, ebből 4 esetben volt a halál a daganat következménye, egy esetben a korábbi tumor gyógyultnak volt tekinthető és a beteg (KD) cardiovascularis betegségben hunyt el. A másik 3 betegnél a halál minden esetben egy éven belül következett be. A túlélő 5 beteg 6 tumora esetében jelenleg az átlagos túlélés már 4,9 év. Két elhunyt betegnél csontmetastasis is igazolódott.

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

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

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

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

* A Health for All adatbázis alapján

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

2.3. Szekunder tumorok szisztémás lupus erythematosusban

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

A daganatos morbiditási prevalencia 100.000 főre vonatkoztatva 430,2-nek adódott. Mivel a vizsgált betegek közel 90 %-a nő volt és az esetek 92%-ában a 65. életév előtt alakult ki

daganat, az SLE-sek daganatos morbiditási mutatóit összevetettük a 0-65 év közötti női magyar lakosság daganatos morbiditási gyakoriságával, melynek értéke jóval kisebbnek (360,88) mutatkozott.

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

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 (összesen 21 beteg) ebbe a korcsoportba tartozott. A 20-as életévekben hasonló gyakorisággal fordultak elő daganatok, mint a 70 éves korosztályban. 5-5 esetben alakult ki a 30-39 és 60-69 éves korcsoportú betegeknél.

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

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

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

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

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

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

A daganatos betegek terápiáját vizsgálva, minden beteg részesült kortikoszteroid kezelésben, 9 beteg csak kortikoszteroidot kapott, más immunszuppresszív kezelést a kórlefolyás

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

2.4. 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 CA19-9 (8.1% vs 0%), CA125 (10,8% vs 7,1%), és CA15-3 (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 szérum CEA (22,2% vs 21,4%) és CA72-4 (2,7% vs 2,1%) koncentrációk tekintetében.

Amikor az abszolút szérumkoncentrációkat hasonlítottuk össze, függetlenül attól hogy az emelkedett-e az adott betegben vagy sem, a CA19-9 ($14,2 \pm 1,2$ vs $10,5 \pm 1,6$ kU/l) és a CA125 ($23,9 \pm 1,8$ vs $16,8 \pm 2,2$ kU/l) szérumszintje összességében magasabb volt RA-ban, mint a kontrollokban ($p < 0,05$). Nem találtunk szignifikáns különbséget a CEA ($1,8 \pm 0,9$ vs $2,6 \pm 1,6$ $\mu\text{g/l}$), CA15-3 ($18,6 \pm 3,3$ vs $19,2 \pm 5,3$ kU/l) és CA72-4 ($2,5 \pm 1,6$ 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 CA125 és CA15-3 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 betegségaktivitásra jellemző DAS28 értékkel.

2.5. Szolubilis tumorantigének szisztémás sclerosisban

Amikor az emelkedett TAA szérumszintekkel rendelkező egyének százalékos arányát vetettük össze, szignifikánsan több SSc betegben tapasztaltunk abnormisan magas CA19-9 (8,8% vs 2%), CA125 (11,0% vs 6%) és CA15-3 (28,4% vs 14%) koncentrációt az egészséges kontrollokhoz képest ($p < 0,05$). Nem volt hasonló különbség a CEA (20,9% vs 20%) és CA72-4 (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 CA15-3 ($22,9 \pm 1,8$ vs $18,6 \pm 2,2$ kU/l) átlagos szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a SSc-s betegekben, mint a kontrollokban ($p < 0,05$). Nem volt szignifikáns különbség a szérumszintek CA125 ($21,4 \pm 2,7$ vs $23,9 \pm 3,2$ $\mu\text{g/l}$), CA19-9 ($14,2 \pm 2,1$ vs $14 \pm 1,7$ kU/l) és CA72-4 ($4,2 \pm 3,1$ vs $2,5 \pm 3,4$ kU/l) esetében,

Az SSc-s betegpopuláción belül a CEA és a CA19-9 szérumszintek szignifikáns, pozitív korrelációt mutattak egymással ($R = 0,305$, $p = 0,003$). A CEA ugyancsak korrelált a CA15-3 szintekkel ($R = 0,259$, $p = 0,02$) (nem ábrázolt eredmények). Nem találtunk korrelációt a többi TAA szérumszintje között.

Ami pedig a TAA-k és a szervi manifesztációk, illetve a CRP szint és az autoantitest-termelés közti összefüggéseket illeti, a scleroderma veseérintettség pozitív összefüggést mutatott a CEA (Spearman: $R = 0,290$, $p = 0,005$; Mann-Whitney: $p = 0,006$), CA15-3 (Spearman: $R = 0,260$, $p = 0,020$; Mann-Whitney: $p = 0,021$) és CA19-9 termeléssel (Spearman: $R = 0,257$, $p = 0,013$; Mann-Whitney: $p = 0,014$). A szérumszintek szintén korreláltak a polyarthritissel (Spearman: $R = 0,329$, $p = 0,003$; Mann-Whitney: $p = 0,003$), az ANA pozitivitással (Spearman: $R = 0,288$, $p = 0,010$; Mann-Whitney: $p = 0,011$) és a szérumszint CRP koncentrációjával (Spearman: $R = 0,407$, $p < 0,001$; Mann-Whitney: $p < 0,001$). Nem találtunk összefüggést a CA125 vagy CA72-4 marker és a többi említett manifesztáció vagy parameter között.

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

1. paraméter	2. paraméter	Korreláció (r)	P érték
<i>Szisztémás sclerosis</i>			
CEA	CA19-9	0.305	0.003
CEA	CA15-3	0.259	0.020
Veseérintettség	CEA	0.290	0.005
Veseérintettség	CA15-3	0.260	0.020
Veseérintettség	CA19-9	0.257	0.013
Polyarthrit	CA15-3	0.329	0.003
ANA pozitívitas	CA15-3	0.288	0.010
CRP	CA15-3	0.407	<0.001
<i>SLE</i>			
CA19-9	CEA	0.580	0.009
CA19-9	CA125	0.500	0.029
CA19-9	CA15-3	0.589	0.008
CA125	CA72-4	0.532	0.019
CA125	CA15-3	0.662	0.002
Központi idegrendszeri érintettség	CA72-4	0.624	0.004
SLEDAI pontszám	CA125	0.666	0.002

2.6. Szolubilis tumorantigének szisztémás lupus erythematosusban

Amikor a normál tartományhoz képest emelkedett szérumszintű TAA koncentrációjú („TAA pozitív”) SLE-s betegeket vizsgáltuk, szignifikánsan több SLE-s betegnél találtunk emelkedett szérumszintű CEA (32,5% vs 20,0%), CA19-9 (7,5% vs 2,0%), CA125 (15,0% vs 6,0%) és CA72-4 (15,0% vs 8,0%) koncentrációkat a kontrollokhöz képest ($p < 0.05$). Az abszolút szérumszintű TAA

koncentrációk tekintetében egyetlen TAA esetében sem észleltünk különbséget az SLE-s betegek és kontrollok között (CEA: $3,5 \pm 2,8$ vs $1,8 \pm 1,4$ $\mu\text{g/l}$; CA125: $19,7 \pm 10,9$ vs $23,9 \pm 3,2$ kU/l; CA19-9: $14,5 \pm 3,1$ vs $14,0 \pm 1,7$ kU/l; CA72-4: $3,0 \pm 2,1$ vs $2,5 \pm 3,4$ kU/l; CA15-3: $17,8 \pm 3,8$ vs $18,6 \pm 2,2$ kU/l).

Amikor a különböző szérumban lévő TAA szintek közt kerestünk korrelációt SLE-ben, a szérumban lévő CA19-9 szint szignifikáns összefüggést mutatott a szérumban lévő (R=0.580, p=0.009), CA125 (R=0.500; p=0.029) és CA15-3 (R=0.589, p=0.008) koncentrációkkal. A szolubilis CA125 ugyancsak korrelált a szérumban lévő CA72-4 (R=0.532; p=0.019) és CA15-3 (R=0.662; p=0.002) szintekkel.

Ami az SLE-s szervi tünetek és a szolubilis TAA-k közti összefüggéseket illeti, 4 betegnek volt központi idegrendszeri érintettsége. Az idegrendszeri lupus jelenléte korrelációt mutatott a szérumban lévő CA72-4 szintekkel (Spearman: R=0.624, p=0.004). A szérumban lévő CA125 szignifikáns összefüggést mutatott a SLEDAI komplex betegségaktivitási indexszel (R=0.666; p=0.002). A különböző TAA-k szérumszintjei nem mutattak összefüggést a lupusos bőr, szív, tüdő manifesztációval, a serositis meglétével illetve az anti-dsDNA vagy anti-kardiopilin IgG antitestekkel.

3. Megbeszélés, gyakorlati haszon

A jelen munka eredményeit és az irodalmi adatokat összegezve elmondható, hogy a korai diagnózis (új laboratóriumi és képalkotó lehetőségek), az egyre szélesedő terápiás paletta, és a centrumokban történő aktív gondozás következtében az autoimmun-reumatológiai, ezen belül az RA-s, sclerodermás és SLE-s betegek egyre nagyobb aránya hosszabb ideig él, növekszik a gondozott betegek átlagos életkora, ezért várhatóan növekedni fog a krónikus szervi károsodások, így elsősorban a vasculáris 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 színtöltje lehet a tumormarkerek (TAA) meghatározása. A TAA-k szénhidrát oldalláncaik révén sejtadhéziós molekulaként funkcionálnak. Számos TAA expresszálódik mind a daganatsejtek, mind a gyulladós leukocyták felszínén, és a TAA-k résztvesznek a metastasisképződésben és a gyulladós folyamatokban egyaránt. A TAA-k a sejtfelszínről leválva szolubilis formában megjelennek és mérhetővé válnak a szérumban. Saját eredményeink és mások vizsgálatai arra utalnak, hogy több TAA, elsődlegesen a CEA, CA19-9, CA125, CA15-3 és CA72-4 fokozott mértékben termelődnek RA-ban, SSC-ben illetve SLE-ben. A szérumban TAA koncentráció eseténként 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 eseténként 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.

4. Toll receptorok

Ami a másik részt, a Toll-like receptorokat (TLR) illeti, a RA-s betegeket itt is kiválasztottuk. DNS-t izoláltunk és beszereztünk a TLR2, 3, 9 génexpressziós vizsgálatához szükséges SuperArray kitéket. Megtörtént az első 30 RA betegminta meghatározása. Ezen betegek perifériás vérsejtjein néztük a TLR2, TLR4 és TLR9 expressziót összehasonlítva 30 egészséges kontrollal. Az eredmények értékelése folyamatban van, előzetes eredmények azt

mutatják, hogy a TLR4 és TLR9 expressió fokozott a perifériás vérsejteken.

Debrecen, 2009. február 19.

Prof. Dr. Szekanecz Zoltán
Az MTA doktora
témavezető