

Myositisek tumorral történő társulása

András Csilla¹, Ponyi Andrea², Constantin Tamás², Csiki Zoltán², Illés Árpád²,
Szegedi Gyula², Dankó Katalin²

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, ¹Onkológiai Tanszék,
²III. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A vizsgálat célja: A polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) rosszindulatú daganatokkal történő társulását vizsgáltuk 214 PM/DM-es betegünk gondozása során, valamint tanulmányoztuk a daganattal társult esetek klinikai sajátosságait és a terápiás válaszreakció módosulásait. Vizsgálati módszer: A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológia szakrendelése által 1985 óta gondozott PM/DM-es betegek adatainak retrospektív elemzése a rendelkezésre álló dokumentációk alapján. Eredmények: 60 DM-es betegünk gondozása során 9 beteg esetében igazolódott daganat. 5 beteg esetében a DM-mel egyidőben, 4 beteg esetében pedig 2-2-3-7 évvel a DM megjelenése után. 154 PM-es betegünkben nem jelentkezett daganat. Következtetések: A DM-es betegek 15%-ában jelentkezett daganatos megbetegedés. A betegek súlyos bőrtüneteket mutattak, melyek a DM terápiájára nehezen reagáltak. A daganattal egyidőben jelentkező DM-es betegek agresszívebb kezelést igényeltek, gyakran volt szükség szteroid mellett egyéb immunszuppresszív szerek alkalmazására is. A daganat terápiáját (műtét, sugárterápia) követően a bőr- és az izomtünetek jobban voltak befolyásolhatóak. *Magyar Onkológia* 46:253–259, 2002

Aims of the study: In the 214 polymyositis/dermatomyositis patients in our department we studied the association of polymyositis/dermatomyositis with malignant tumors, the clinical specificities and therapeutic response changes in these cases. Methods: Retrospective analysis of the data available since 1985 of the patients treated at the DEOEC 3rd Department of Internal Medicine. Results: From 60 patients with dermatomyositis 9 were diagnosed with neoplasia. In 5 patients simultaneously with the dermatomyositis diagnosis, in the other 4 patients 2-2-3-7 years after the onset of dermatomyositis. In the 154 patients with polymyositis we did not observe development of tumors. Conclusions: Neoplasm was observed in 15% of patients with dermatomyositis. The patients presented with serious skin involvement which did not respond well to the dermatomyositis treatment. The patients in whom tumors developed simultaneously with the dermatomyositis required more aggressive treatment. After the therapy of the tumor (surgery, radiotherapy), the skin and muscle symptoms responded better to the immunosuppressive therapy. *Andras Cs, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Illés Á, Szegedi Gy, Dankó K: Association of myositis with tumors. Hungarian Oncology* 46:253–259, 2002



Bevezetés

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák (IIM) közé (1. táblázat) sorolt polymyositis (PM) és dermatomyositis (DM) a szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó kórképek, melyekre szimmetrikus végtagövi izomgyengeség, valamint DM esetén típusos bőrelváltozások (heliotrop rash, Gottron-papula, Gottron-jel és -tünet, erythema a

ruhakivágásnak megfelelően, ún. V-jel) jelenléte jellemző (1–3. ábra).

Az IIM-ek rosszindulatú daganatokkal való társulása évtizedek óta foglalkoztatja a kutatókat és a klinikusokat. 1916-ban Stertz ismertette először biopsziával igazolt DM-ben és gyomor adenocarcinómában szenvedő betegének esetét (29). A későbbiek során számos tanulmányban vizsgálták a PM/DM és a daganatos betegségek közötti kapcsolatot. A tumorról való társulás gyakoriságát a legtöbb esetben emelkedettnek találták, különösen DM esetében. A PM/DM-en kívül az IIM-ek több formája is társulhat tumorról: juvenilis IIM, amyopathiás DM (ADM), zárványtestes myositis (IBM) (7, 26, 32).

Közlésre érkezett: 2001. november 14.
Elfogadva: 2002. január 29.

Levelezési cím: Dr. Dankó Katalin, DEOEC III. sz. Belgyógyászati klinika, 4004. Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. Tel/fax: 52 414-969, email: danko@iibbel.dote.hu

1. táblázat.
Idiopathiás
inflammatoricus
myopathiák
klinikopatológiai
csoportosítása

- | | |
|------|--|
| I. | felőttkori polymyositis |
| II. | felőttkori dermatomyositis |
| III. | tumorról társult myositis |
| IV. | gyermekkori myositis |
| V. | más autoimmun betegségekkel társult myositis (overlap szindrómák) |
| VI. | zárványtestes myositis |
| VII. | Egyéb, ritka myositisek: amyopathiás dermatomyositis, focalis myositis, proliferatív myositis, orbitalis myositis, eosinophiliás myositis, granulomatosus myositis |

A myositisek és a daganatos megbetegedések együttes előfordulására több etiológiai tényezőt is valószínűsítünk (23):

1. paraneoplasziás szindróma – a daganat által termelt bioaktív anyagok hozzájárulnak az izom- és bőrellenes immunreakciókhoz
2. kompromittált immunrendszer közös oka szerepe a daganat és a myositis keletkezésében (1)
3. a myositis kezelésére használt citotoxikus ágensek által kiváltott malignus transzformáció
4. közös környezeti tényezők (vírusok, vegyi anyagok), melyek egyben karcinogének és az

immunreakció triggerelésében is szerepet játszhatnak

5. olyan daganattal járó immunreakció kiváltása, mely a bőr- és az izomantigénnel való keresztreakció során autoimmun szindrómává alakul át.

A myositisekkel társuló daganatfélések heterogenitása miatt a vírusok, a karcinogének és a keresztreaktivitás kóroki szerepe kevésbé valószínű (5).

A myositises betegek 20–30%-ában mutathatók ki a betegség patomechanizmusában fontos szereppel bíró, nagyfokú betegség-specifitással rendelkező és a betegségaktivitással korreláló myositis-specifikus autoantitestek (MSA). Az MSA-pozitivitás alapján tüneteikben, lefolyásukban, prognózisukban egymástól eltérő szerológiai alcsoportok állíthatók fel (19, 22), melyek meghatározása segítheti a diagnózis felállítását és az adekvát terápia kiválasztását. A leggyakoribb MSA az anti-szintetázok közé tartozó anti-Jo-1, mely a hisztidil-tRNS-szintetáz ellen irányul. Pozitivitása esetén gyakoribb az interstitialis tüdőbetegség (ILD) jelenléte (10). DM-ben és tumorról társult myositisben a nucleolus protein (helikáz) ellen termelődő anti-Mi-2 autoantitestet észlelték (19).

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológia szakrendelésén 1985 óta gondozunk PM/DM-es betegeket. A 214 myositises beteg követése során a daganatos megbetegedések előfordulását vizsgáltuk. Célunk a daganattal társult PM/DM esetek klinikai és immunológiai sajátosságainak tanulmányozása.

Betegek és módszerek

Tanulmányunkban az 1985 és 2001 között gondozott PM/DM-es betegeink klinikai és laboratóriumi paramétereinek retrospektív elemzését végeztük el a rendelkezésre álló dokumentációk (kórleírások, gondozási lapok és ambuláns lapok) alapján. Elemeztük a vázizomzatot érintő tüneteket, a DM-re karakterisztikus bőrtüneteket, valamint a PM/DM-ben előforduló extramuscularis manifesztációkat (arthralgia, Raynaud-szindróma, szívizom-érintettség, ILD, dysphagia) jelenlétét. Vizsgáltuk az anti-Jo-1 autoantitest jelenlétét, illetve hiányát a betegek szérumban. Elemeztük az alkalmazott terápiára fellépő válaszreakciókat is.

A PM/DM diagnózisát minden esetben Bohán és Peter 1975-ben kidolgozott kritériumrendszere (4) alapján állítottuk fel, amely öt fő kritériumot határoz meg:

1. a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége
2. pozitív izombiopszia: mononukleáris sejtes infiltráció, fagocitózis, nekrosis, az izomrostok de- és regenerációja, kapilláris-elzáródás, a kötőszövet felszaporodása
3. az izomenzimek (CK, aldoláz, GOT, GPT, LDH) szérumszintjének emelkedése
4. az elektromiogramon (EMG) a myopathiára jellegzetes triász jelenléte: kis amplitúdójú, polifázisos hullámok; magas frekvenciájú tús-

1. ábra.
Heliotrop rash: a felső
szemhéj lilás elszíneződése,
periorbitalis
oedemával, vörös
erythemával az arcon



2. ábra.
Gottron-tünet: szimmetrikus,
lilás erythema a
könyökökön



3. ábra.
V-jel: vörös erythema
a nyakon és a ruha
kivágásának megfelelően
a mellkason



kék; spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok

5. karakterisztikus bőrtünetek.

Az bőrizombiopsziák a DEOEC II. sz. Sebészeti Klinikáján történtek, szövettani értékelésüket a DEOEC Patológiai Intézete végezte. A tüdőérintettség megítélése a DEOEC Radiológiai Klinikán végzett HRCT vizsgálattal történt. Az anti-Jo-1 autoantitest meghatározását a szérumból a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában ELISA kittel (Cogent) végezték. A daganatos betegség diagnózisa a klinikai vizsgálatok mellett minden esetben szövettani vizsgálaton alapult.

Esetismertetések és eredmények

1985 és 2001 között 214 PM/DM-es beteget diagnosztizáltunk. Ebből 154 beteg PM-es, 60 beteg DM-es volt. Mivel 154 PM-es betegünk egyikénél sem fordult elő tumor, csak a DM-es betegeink adatait dolgoztuk fel cikkünkben. 60 DM-es betegünk közül 9 esetében igazolódott malignus megbetegedés (15%).

Daganattal társult eseteink részletes ismertetését a 2. táblázat tartalmazza.

71 éves nőbetegünk esetében az intraductalis emlőcarcinoma igazolását megelőzően 1 hónappal jellegzetes Gottron-papulák, V-jel, valamint heliotrop rash volt észlelhető a proximális végtagizmok mérsékelt gyengeségével. Az elvégzett bőrizombiopszia szövettani vizsgálata is igazolta a DM fennállását. Az emlő eltávolítása után a DM-es bőr- és izomtünetek kis adag szteroid terápia (0,25 mg/kg/die) hatására 2 hónap alatt teljesen megszűntek. A beteg DM-e remisszióba került, betegsége 4 éve áll fenn, az utóbbi 22 hónapban terápiát nem igényelt. Daganatkiújulás sem volt igazolható.

45 éves nőbetegünknek ductalis emlőcarcinomája igazolódott, a daganat eltávolítását követően irradiációs kezelésben (40–40 Gy) és adjuváns CMF (cyclophosphamid, methotrexat C, 5-fluorouracyl) kúrában részesült. A daganat diagnosztizálását követően 2 hónappal kifejezett proximális végtagizom-gyengesége jelentkezett, kifehélyesedő Gottron-papulákkal, heliotrop rash-sel, erythemával és dysphagiával, majd a beteg mozgásképtelenné vált. CK-értéke 2500 U/l volt. A DM diagnózisát bőrizombiopszia szövettani vizsgálata is alátámasztotta. 2 mg/kg/die szteroid terápiát alkalmaztunk 2 hétig, majd ezt követően 1,5 mg/kg/die dózisban 1 hónapig. Izomereje fokozatosan visszatért, nyelése rendeződött. Problémát a kifehélyesedő, igen nehezen befolyásolható bőrelváltozások jelentettek, melyek csak 3 évig tartó szteroid (0,5 mg/kg/die) kezelést követően kerültek remisszióba. Betegsége 7 éve áll fenn, daganata és dermatomyositis remisszióban van.

52 éves nőbetegünknel ductalis invasiv emlőtumor igazolódott, műtétet követően CMF kúrában részesült. A daganat diagnosztizálását követő 4. hónapban igen kifejezett erythema jelent meg az arcon és a mellkason. Periorbitalis oedema,

heliotrop rash, kifehélyesedő Gottron-papulák és súlyos proximális végtagizom-gyengeség is jelentkeztek. Az elvégzett biopszia szövettani vizsgálata is igazolta a DM fennálltát. 1–1,5 mg/kg/die szteroid terápia 1 hónapon keresztül történő alkalmazása nem volt effektív, a beteg bőrtünetei nem mérséklődtek, izomereje nem javult, emiatt cyclosporin A (CsA) (5 mg/kg/die) kezelést indítottunk, amelyre a beteg jól reagált. Bőrtünetei mérséklődtek, izomereje javult, de 2 hónapig tartó javulást követően myositisében visszaesés következett be. Izomereje ismét csökkent, légzőizom-érintettség alakult ki, következményes tüdőgyulladással, amely a beteg halálához vezetett.

46 éves férfi betegünknel igen kifejezett proximális végtagizom-gyengeség jelentkezett, V-jel, heliotrop rash, valamint Gottron-papulák is észlelhetőek voltak. CK-értéke 1480 U/l volt. Bőrizombiopszia is igazolta a DM fennálltát. A fenti tünetek jelentkezését követően elvégzett koponya MRI-vizsgálat epipharynx-tumort igazolt, amely szövettanilag planocellularis carcinomának bizonyult. Sugárterápiában (40–40 Gy) részesült és 1 mg/kg/die dózisban szteroid terápiát alkalmaztunk. Ennek hatására megszűntek myositis tünetei, az LDH- és CK-értékek 1 hónap alatt normalizálódtak, de bőrtünetei szteroiddal igen nehezen voltak befolyásolhatóak. Ezért 5 mg/kg/die dózisban CsA kezelést alkalmaztunk fél évig, amelynek hatására bőrtünetei mérséklődtek, de a CsA elhagyását követően 1 hónap múlva ismét igen kifejezetté váltak. Ekkor 0,4 g/kg/die dózisban havonta 3 napig intravénás immunglobulin (IVIG) kezelést indítottunk, összesen 9 ciklusban részesült. Kifehélyesedő Gott-

2. táblázat.

Daganattal társult DM-es betegek klinikai jellemzői

Beteg	Nem	Kor	DM és Tu megjelenése	Daganat típusa	DM terápia	Terápiára adott válasz
1	nő	71	Tu - DM	Intraductalis emlőcarcinoma	Szteroid	Műtét után remisszió
2	nő	45	Tu - DM	Intraductalis emlőcarcinoma	Szteroid	Remisszió
3	nő	52	Tu - DM	Intraductalis emlőcarcinoma	Szteroid, CsA	Meghalt pneumoniában
4	ffi	46	Tu - DM	Epipharynx-tumor (cc. planocellulare)	Szteroid, CsA, IVIG	Bőrtünetek, a daganat RT-ja után megszűnt a myositis
5	nő	59	DM – 7 év – Tu	colon (adenoc.)	Szteroid, AZA	Remisszió
6	ffi	60	DM – 2 év – Tu	Melanoma	Szteroid, AZA	Műtét után javult a myositis, remisszió
7	ffi	58	DM – Tu	Gyomor (adenoc.)	Szteroid	Meghalt
8	nő	67	DM – 2 év – Tu	Kaposi-sarcoma	Szteroid, MTX	Meghalt tüdőembóliában
9	nő	54	DM – 3 év – Tu	colon (adenoc.)	Szteroid, AZA	Remisszió

DM: dermatomyositis, Tu: daganat, CsA: cyclosporin A, AZA: azathioprine, IVIG: intravénás immunglobulin, MTX: methotrexat

ron-papulái begyógyultak, myositise remisszióban került és a tumor sem recidivált. Betegsége 6 éve áll fenn.

59 éves nőbetegünk DM-re jellegzetes bőrtünetek jelentkeztek izomgyengeséggel. Biopszia szövettani vizsgálata is igazolta a DM diagnózist. 0,5 mg/kg/die szteroid terápia hatására betegsége egyensúlyba került, a szteroid dózisának csökkentése mellett azathioprin (AZA) terápiát építettünk be 0,5 mg/kg/die dózisban. Betegségének hetedik évében, amikor a beteg már 6,5 éve remisszióban volt, a sigmoidumban adenocarcinoma igazolódott. A műtétet követően a beteg myositise nem aktiválódott, a daganat eltávolítása óta 5 év telt el.

60 éves férfibetegünk DM-re jellegzetes bőrtünetek jelentkeztek, igen kifejezett proximális végtagizom-gyengeséggel. Az izombiopszia is igazolta a DM fennállását. 0,5 mg/kg/die szteroid terápia hatására betegsége egyensúlyba került. A szteroid dózisának csökkentésekor a terápiát AZA kezeléssel egészítettük ki (1 mg/kg/die). A DM diagnózist követően két évvel melanoma igazolódott, amelyet műtétilag eltávolítottak. Betegsége 8 éve áll fenn. Relapsus nem jelentkezett.

58 éves férfibetegünk igen súlyos, elesett, mozgásképtelen állapotban, kifejezett DM-re jellegzetes bőrtünetekkel, légzési nehezítettséggel került felvételre klinikánkra. Bőrizombiopszia is alátámasztotta a DM fennállását. Gastroszopiával gyomor adenocarcinoma igazolódott, palliatív műtét történt. Betegünk DM 2 mg/kg/die dózisban alkalmazott szteroid terápia sem volt hatásos. Légzőizmok érintettsége következtében kialakult légzési elégtelenség vezetett a beteg halálához, a diagnózis felállítását követően 5 héttel.

67 éves nőbetegünk DM-re kifejezett proximális végtagizom-gyengeség, heliotrop rash, Gottron-

papula, erythema jelentkezett. Szövettani vizsgálat is igazolta a DM diagnózist. Betegünk DM 1 mg/kg/die dózisban alkalmazott szteroid terápia hatásos volt, de a dózis csökkentésekor (0,5 mg/kg/die) a tünetek súlyosbodását tapasztaltuk, emiatt 7,5 mg/kg/die dózisban methotrexat (MTX) kezelést indítottunk. Betegünkben a DM diagnózist követően 2 évvel Kaposi-sarcoma jelentkezett, majd mélyvénás thrombosis alakult ki és pulmonalis embolia vezetett a beteg halálához.

54 éves nőbetegünk DM-re jellegzetes bőrtünetek jelentkeztek, proximális végtagizom-gyengeséggel. Szövettani vizsgálat is igazolta a betegség fennállását. 0,5 mg/kg/die szteroid- és 0,5 mg/kg/die AZA terápiában részesült, betegsége fél évig tartó kezelés hatására remisszióba került. A DM igazolását követően 3 évvel colon adenocarcinoma igazolódott, amelynek műtéti eltávolítása megtörtént. Betegsége 5 éve áll fenn, myositise egyensúlyban van, tumorrecidívát nem észleltünk.

Tumorról társult DM-es betegek átlagéletkora 56,8 év (46-71 év) volt a DM diagnosztizálásakor, nem szerinti eloszlásuk: 3 férfi és 6 nő (1:2). A daganattal nem társult 51 DM-es betegünk átlagéletkora 39,6 év volt (20-72 év), férfi és nő arány 2:1.

5 betegnél a DM-mel egyidőben jelentkezett a tumor, 3 beteg esetében a DM diagnosztizálását követően 2-3 évvel, 1 esetben pedig 7 évvel a DM igazolása után jelentkezett a daganatos megbetegedés.

Azoknál a betegeknél, akiknél a daganat közel egy időben igazolódott a DM-mel, a lefolyás súlyosabb volt. Két beteget veszítettünk el közülük, az egyiket a tumor disszeminációja és a légzőizmok érintettsége, a másikat légzőizom-érintettség és pneumonia miatt. Az 5 beteg közül négyen igen agresszív kezelést igényeltek (1-2 mg/kg/die szteroid, ezenkívül 2 beteg CsA kezelésben, 1 beteg pedig IVIG terápiában részesült), és mindössze 1 beteg állapotát lehetett kis dózisú (0,25 mg/kg/die) szteroid terápiával rendezni.

Annak a 4 betegnek az esetében, akikben a daganat több évvel később jelent meg, mint a DM, csak egy beteg myositise igényelt agresszív kezelést (szteroid és MTX terápiát alkalmaztunk). Ezt a beteget pulmonalis emboliában veszítettük el. A 4 beteg közül 3 dermatomyositise kis dózisú szteroid és AZA kezelést igényelt, az alkalmazott terápiával mindhármuk betegségét egyensúlyban tudtuk tartani.

9 daganattal társult DM-es betegünk kezelése során tehát a kortikoszteroid mellett 2 esetben volt szükség CsA adására, 1 beteg MTX, 3 beteg AZA, 1 beteg pedig IVIG kezelésben is részesült. A daganat terápiája – műtéti eltávolítás, sugárterápia – előnyösen befolyásolta a myositises beteg terápiára adott válaszát. 51 daganattal nem társult DM-es betegünk közül 41-en csak szteroid terápiát igényeltek és 10 daganattal nem társult DM-es betegünk esetében kellett CsA kezelést alkalmaznunk.

A daganattal társult DM-es betegek bőrtünetei igen súlyosak voltak. Mind a 9 betegben kifeje-

3. táblázat.
Daganattal társult
DM-es betegek
jellegzetes bőrtünetei

	DM	Daganattal társult DM
Gottron-papula	40 (78%)	9 (100%)
Heliotrop rash	51 (100%)	9 (100%)
V-jel	51 (100%)	9 (100%)

DM: dermatomyositis

4. táblázat. 51 DM-es és 9 daganattal társuló DM-es betegünk klinikai tüneteinek előfordulási gyakorisága

	Daganattal nem társult DM	Daganattal társult DM
Proximális végtagizom-gyengeség	51 (100%)	9 (100%)
Arthralgia	36 (70,5%)	7 (77%)
Tüdőérintettség	19 (37,3%)	5 (55,5%)
Szívérintettség	14 (27,5%)	0
Raynaud-szindróma	4 (7,8%)	0
Dysphagia	15 (29,4%)	2 (22%)

DM: dermatomyositis

zett Gottron-papulák jelentkeztek, 7 esetben felületes fekélyek is észlelhetők voltak. A daganattal nem társult DM-es betegekben 78%-ban volt észlelhető Gottron-papulák jelenléte (3. táblázat), kiterjedésük sokkal kisebb volt, mint a daganattal társult csoportban. A heliotrop rash és a V-jel mindkét csoportban valamennyi betegben jelen volt.

51 DM-es és a daganattal társult 9 DM-es betegünk szervi manifesztációinak előfordulását a 4. táblázat szemlélteti. Proximalis végtagizom-gyengeség mindkét csoportban valamennyi betegnél jelen volt. Szívérintettséget és Raynaud-tüneteket a daganattal társult csoportban nem észleltünk. Az arthralgia és a dysphagia mindkét csoportban hasonló mértékben fordult elő. A daganattal társult DM-es betegek csoportjában a pulmonalis érintettség gyakoribb volt, mint a daganattal nem társuló DM-es betegek között.

Az MSA-k közül az anti-Jo-1 jelenlétét vizsgáltuk. A daganattal társult DM-es betegek között anti-Jo-1-pozitivitást nem észleltünk, a daganattal nem társult DM-es csoportban 5 betegünkön volt igazolható az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte.

Megbeszélés

214 gondozásban lévő PM/DM-es betegünk közül 154 PM-es betegünkben daganatos betegség nem fordult elő. A DM-es betegek csoportjában (60 beteg) összesen 9 esetben igazolódott tumorról történő társulás (15%). A myositis és a daganatos megbetegedések társulásának gyakorisága nemzetközi irodalmi adatok alapján igen változó, 7–66% közötti (18, 33). Kevés az olyan tanulmány, amelyben nem találtak összefüggést a PM/DM és a malignitás előfordulása között (17, 20, 21). A diagnosztikus kritériumrendszer Bohan és Peter 1975-ben publikálta (4), így – különösen a régebbi tanulmányok esetében – az eredményeket befolyásolja az is, hogy a diagnózist mi alapján állították fel. További nehézséget jelent, hogy ez a rendszer sem tökéletes, mivel a DM diagnózisához megköveteli a bőrtünetek jelenlétét, ugyanakkor a DM izomelváltozásai jelen lehetnek subtilis bőrelváltozásokkal vagy bőrtünetek nélkül is (9). Így a klinikai tünetek alapján ezek a valójában DM-es esetek könnyen PM-ként diagnosztizálhatók. (Az American Academy of Dermatology ajánlása szerint a DM nemcsak a bőrtünetek jelenléte esetén, hanem kevésbé specifikus bőrtünetek és a myositis alapján is igazolható. Kétséges esetekben bőrbiopszia elvégzését javasolja (11).

Több tanulmányban is meghatározták PM/DM-es betegekben a daganatos betegség relatív rizikójának (RR) mértékét. Zantos és munkatársai négy tanulmány meta-analízise alapján 1078 PM/DM-es beteget vizsgálva DM-ben 4,4-nek, PM-ben 2,1-nek találta az RR-t (95%-os konfidenciaintervallum /CI/ mellett) (34). Stockton és munkatársai 705 betegben vizsgálták a PM/DM diagnosztizálása után jelentkező tumor RR-jét, DM-es betegekben ezt 7,7-nek, PM-esekben pedig 2,1-nek találták (CI 95%). Felvetődött, hogy a rizikó mértékét befolyásolhatja a PM/DM diagnózisának megállapítása után törté-

nő kiterjedt tumorkutatás is, ezért meghatározták az RR-t azon betegek kizárásával, akikben a PM/DM diagnózisa körüli 3 hónapban igazolódott a malignitás. Így DM-ben 3,3, PM-ben 1,6 volt az RR (30). Hill és munkatársai a közelmúltban Svédországban, Finnországban és Dániában elvégzett populációs vizsgálatok eredményeit összesítve és felülvizsgálva a daganatos betegség RR-jét DM-ben 3-szorosnak, PM-ben 1,3-szorosnak találták (CI 95%) (14). Ezekben a tanulmányokban a PM/DM diagnózisa nem minden esetben alapult szövettani vizsgálaton, ezért feltételezhető, hogy a tévesen PM-nek diagnosztizált DM-es esetek is hozzájárulhatnak a daganatos betegség emelkedett rizikójához PM-ben. Ugyanakkor – mint a későbbiekben láthatjuk – a PM-mel más típusú daganatos betegségek társulnak, mint a DM-mel, így valószínű, hogy a PM-ben is kis mértékű, de valós a rizikó. Buchbinder biopsziával igazolt IIM-es betegekben vizsgálta a malignitás rizikóját, DM-ben az RR 6,2-szeres, PM-ben 2,0-szeres, IBM-ben 2,4-szeres volt (CI 95%) (6). Az IIM-ek más formáinak daganatokkal való társulását még nem bizonyítják populációs vizsgálatok. Esetriportok alapján az ADM és egyéb, ritkább IIM-ek is társulhatnak malignus betegségekkel (32).

Irodalmi adatok és saját eredményeink – mindegyik daganattal társult DM-es betegünk 45 év feletti volt – is azt igazolják, hogy a daganattal társuló myositises betegek idősebbek, mint a daganattal nem társuló myositises betegek. Habár a myositis daganattal történő társulása gyakoribb idősebbekben (>45 év), a rizikó a 45 évnél fiatalabbakban is emelkedett az egészséges populációhoz képest (14, 30). Általában több nőbetegben írják le a daganattal történő társulást, mint férfibetegben (30). Saját anyagunkban is 6 nőbetegben és 3 férfi betegben igazolódott a myositis daganattal történő társulása.

Bár a daganatok széles spektruma társulhat myositisszel, bizonyos típusok nagyobb gyakorisággal figyelhetők meg. Felnőttekben az ovariumcarcinoma (31), a tüdőtumor (12), a lymphomák és a gyomortumor, gyermekekben pedig a hematológiai kórképek fordulnak elő gyakrabban (26), de ritkábban más daganatfélések is társulnak, például hererák, thymoma (33). Az ázsiai populációban a nasopharyngealis carcinoma a leggyakoribb típus (2, 24), ebben a genetikai háttérnek és az eltérő táplálkozási szokásoknak is szerepe lehet. A Hill és munkatársai által végzett epidemiológiai vizsgálat elég nagy létszámú (1532 beteg) volt ahhoz, hogy meghatározzák az egyes daganattípusok szerinti RR-t. DM-ben leginkább az ovariumcarcinoma, a tüdőtumor, a pancreastumor, a gyomortumor, a colorectalis daganatok és a non-Hodgkin-lymphoma (NHL), PM-ben pedig az NHL, a tüdőtumor és a hólyagcarcinoma RR-je volt fokozott. Ebben a tanulmányban vizsgálták a szövettani típusokkal (a tüdőtumor kivételével) való összefüggést is, és azt tapasztalták, hogy DM-ben az adenocarcinoma, PM-ben pedig a hematológiai tumorok fordulnak elő a leggyakrabban (14). Betegeink közül kettőben vastagbél adenocarcinoma jelentkezett, egy betegnek volt gyomor adenocarcinomája. Ova-

riumcarcinoma és lymphoma saját beteganyagunkban nem fordult elő.

A daganat megjelenhet a myositis előtt, vele egyidőben, illetve évekkel a myositis kimutatása után is (8). A daganatos megbetegedés RR-je a myositis diagnosztizálásának időpontja körül a legnagyobb, és különösen DM-ben évekig magas maradhat (14, 30). 5 betegünknel a daganat és a DM közel egyidőben (négy hónapos intervallumban) jelentkezett, 4 betegünk esetében 2–2–3–7 évvel követte a daganat a DM-et.

Különösen a myositishez évek múlva csatlakozó daganatok esetében felvetődik a myositis terápiája során alkalmazott immunszuppresszív szerek daganatképződésben játszott szerepe. A szintén immunmediált rheumatoid arthritisben az azathioprin a lymphoproliferatív betegségek, a cyclophosphamid a hólyagcarcinoma előfordulásának gyakoriságát növeli (25, 28). Alacsony dózisú methotrexat alkalmazása mellett is megfigyelték lymphoma kialakulását rheumatoid arthritisben (16). Érdekes, hogy Airio a citotoxikus terápiában részesülő myositises betegek körében a daganatos betegség rizikóját kisebbnek találta (1). Néhány esetben a myositis a daganatos betegség kezelése után fejlődik ki, ezekben az esetekben a myositis talán a tumor terápiájának késői szövődménye lehet (hydroxyurea, IFN- α , csontvelőtranszplantáció) (27). A daganattal társult DM-es betegeink közül 1 esetben methotrexat, 3 esetben azathioprin kezelés történt.

A DM számos betegben paraneoplasticus szindrómaként jelentkezik. Ilyenkor a myositis körlefolyása a malignus betegségével korrelál, a daganat sikeres kezelése esetén a DM bőr- és izomtűnetei gyorsan javulnak, viszont a malignus betegség visszatéréseivel a DM is rosszabbodik. Ezekben a betegekben a CK gyakran a normális tartományon belül marad, és ritkább közöttük az MSA-k előfordulása (14, 23).

Munkánkban olyan prognosztikai faktorok létezését is kerestük, amelyek a daganatos megbetegedés együttes jelenlétére utalhatnak. Esetriportok az alábbi tényezők prediktív szerepét sugallják: időskor, terápiarezisztens erythroderma, kiterjedt vagy atipikus rash, gyorsan progrediáló súlyos izomgyengeség, szerológiai eltérések hiánya, valamint a daganatos betegségek egyéb rizikófaktorai (27). Gallais és munkatársai a nekrotizáló bőrlélségeket és a kinzó bőrvizsketés megjelenését jelölték meg prediktív tényezőként (13). Egy másik tanulmányban a daganattal társuló myositises betegekben gyakoribbak voltak a kiterjedt bőrtűnetek, és gyakrabban volt gyorsult a sűllyedés (3). Hunger a cutan leukocytoclasticus vasculitis szignifikánsan gyakoribb előfordulását írta le daganattal társult DM-es betegeiben (15). Saját tanulmányunkban 9 beteg közül 7 esetben súlyos bőrtűneteket észleltünk. A Gotttron-papulák kifehélyesedtek és igen nehezen gyógyultak be. A proximális végtagizom-gyengeség valamennyi betegben jelen volt, arthralgia és dysphagia mind a daganatos, mind a nem daganatos DM-es betegekben hasonló mértékben volt jelen. Pulmonalis érintettség a daganattal társult

formában nagyobb gyakorisággal fordult elő. Szívérítettség, Raynaud-szindrómát a daganattal társult formában nem észleltünk (3. táblázat).

Love és munkatársai 212 IIM-es betegben vizsgálták az MSA-k és egyéb autoantitestek jelenlétének gyakoriságát és társulását klinikai jellegzetességekkel. Tumorról társuló IIM-es betegekben volt a legkisebb gyakoriságú az autoantitestek előfordulása, az MSA-k közül a leggyakoribb anti-Jo-1 autoantitest nem fordult elő, míg az elsősorban DM-re karakterisztikus anti-Mi-2 autoantitest a tumorról társuló betegek 9%-ának szérumban volt jelen (19). MSA jelenlétét a daganattal társult DM-es csoportban nem tudtunk igazolni, a daganattal nem társult DM-es csoportban 5 betegnél volt igazolható anti-Jo-1-pozitivitás.

Összefoglalva a 15 éves követés alatt a DM-es betegeink 15%-ában jelentkezett malignus megbetegedés. A daganattal társuló myositisben gyakrabban volt szükség szteroid mellett egyéb immunszuppresszív szerek adására is. A bőrtűnetek súlyosabbak és nehezebben kezelhetők voltak, mint a daganattal nem társuló DM-es betegekben. A daganat sikeres kezelése jelentősen javította a DM klinikai lefolását.

Myositisben javasolt a betegek évenkénti rendszeres fizikális vizsgálata, teljes vérkép, vizelet-, székletvizsgálat, a nyirokcsomó-régiók vizsgálata, rectalis digitalis vizsgálat, mellkasröntgen és nőgyógyászati vizsgálat (emlővizsgálat, onkocitológiai vizsgálat, CA-125) elvégzése. Fontos, hogy a tumorkutatás egyedileg megtervezve (IIM típusától, kortól, nemtől és etnikumtól függően) minden betegben történjen meg. A továbbiakban olyan prospektív tanulmányok szükségesek, ahol az IIM-ek diagnosztizálása azonos kritériumrendszer és szövettani vizsgálat alapján történik, hogy pontosan definiálhassuk a rizikófaktorokat és értékelhessük az alkalmazott szűrővizsgálatok hasznosságát, valamint meghatározhassuk a tumorról nem társuló betegek követésének módszerét.

Irodalom

1. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 22:1300-1303, 1995
2. 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* 29:219-223, 2000
3. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, et al. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol* 126:633-637, 1990
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2). *N Eng J Med* 292:344-347, 403-407, 1975
5. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica* 180:212-216, 1990
6. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 134:1087-1095, 2001
7. Callen JP. Relationship of cancer to inflammatory muscle disease. Dermatomyositis, polymyositis and inclusion body myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 20:943-953, 1994

8. Callen JP. Relation between dermatomyositis and polymyositis and cancer. *Lancet* 357:85-86, 2001
9. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *N Eng J Med* 325:1487-1498, 1991
10. Dankó K, Csipő I, Dévényi K, Szegegy Gy. Anti-Jo-1 autoantitest jelenléte polymyositis/dermatomyositis betegek szérumban. *Magy Belorv Arch* 4:297-299, 1994
11. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for dermatomyositis: American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 34:824-829, 1996
12. Fujita J, Tokuda M, Bando S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int* 20:81-84, 2001
13. Gallais V, Crickx B, Belaich S. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venerol* 123:722-726, 1996
14. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 357:96-100, 2001
15. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 202:123-126, 2001
16. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Eng J Med* 328:1317-1321, 1993
17. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clinic Proc* 61:645-653, 1986
18. Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol* 36:904-907, 1997
19. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patient group. *Medicine* 70:360-374, 1991
20. Lyon MG, Bloch DA, Hollak B, Fries JF. Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nation-wide survey. *J Rheumatol* 16:1218-1224, 1989
21. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med* 145:1835-1839, 1985
22. Miller FW. Myositis-specific autoantibodies. *JAMA* 270:1846-1849, 1993
23. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 29:43-55, 1999
24. Peng JC, Sheen TS, Hsu MM. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:1298-1301, 1995
25. Radis CD, Kahl LE, Baker GL. 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* 38:1120-1127, 1995
26. Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 23:619-655, 1997
27. Rider LG, Miller FW. Inflammatory muscle disease: clinical aspects. *Baillière's Clinical Rheumatology* 14:37-54, 2000
28. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SWJ. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 47:988-992, 1988
29. Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* 53:489, 1916
30. 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* 85:41-45, 2001
31. Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 73:153-160, 1994
32. Whitmore SE, Watson R, Rosenshein NB, Provost TT. Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J Rheum* 23:101-105, 1996
33. Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol* 12:498-500, 2000
34. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 21:1855-1859, 1994