

dc_1030_15

MTA Doktori Értekezés

Kockázati tényezők értékelése és új kezelési eljárás alkalmazása bőrdaganatokban

Dr. Oláh Judit Magdolna PhD



**Szegedi Tudományegyetem
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika**

2015

dc_1030_15

***„ A gyógyítás művészete sok szenvedést enyhíthet, mégis szebb az a művészet,
amely a betegségek létrejöttét képes megakadályozni.”***

Max von Pettenkofer

A disszertáció alapját képező közlemények listája

Balogh K , Nemes E , Uhercsák G , Kahán Zs , Lázár Gy , Farkas Gy , Polyánka H , Kis E , Gyulai R , Varga E , Keresztné Határvölgyi E , Kaizer L , Haracska L , Tiszlavicz L , Kemény L , **Oláh J** , Széll M: Melanoma-Predisposing *CDKN2A* mutations in Association with Breast Cancer: A Case-Study and Review of the Literature. In: Murph M (szerk.) *Melanoma in the Clinic - Diagnosis, Management and Complications of Malignancy*. 310 p. Rijeka: InTech, 2011. pp. 211-224. (ISBN:978-953-307-571-6)

Balogh K , Széll M , Polyánka H , Pagani F , Bussani E , Kemény L , **Oláh J**: Detection of a rare *CDKN2A* intronic mutation in a Hungarian melanoma-prone family and its role in splicing regulation. *BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY* 167:(1) pp. 131-133. (2012)
IF: 3.759

Csoma Z , Hencz P , Orvos H , Kemény L , Dobozy A , Dósa-Rác E , Erdei Z , Bartusek D , **Oláh J**: Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. *PEDIATRICS* 119:(5) pp. 1036-1037. (2007)
IF: 4.473

Csoma Z , Hencz P , Orvos H , Kemény L , Dobozy A , Dósa-Rác E , Erdei Z , Bartusek D , **Oláh J**: Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. *PEDIATRICS* 119:(6) p. 1269. (2007)
IF: 4.473

Csoma Z , Erdei Zs , Bartusek D , Dósa-Rác E , Dobozy A , Kemény L , **Oláh J**: The prevalence of melanocytic naevi among schoolchildren in South-Hungary. *JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY* 22:(12) pp. 1412-1422. (2008)
IF: 2.276

Csoma Z , Kemény L , **Oláh J**: Phototherapy for neonatal jaundice. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 358:(23) pp. 2523-2524. (2008)

Csoma Z , Tóth-Molnár E , Balogh K , Polyánka H , Orvos H , Ócsai H , Kemény L , Széll M , **Oláh J**: Neonatal blue light phototherapy and melanocytic nevi: a twin study. *PEDIATRICS* 128:(4) pp. e856-e864. (2011)
IF: 5.437

Kis E , Szegesdi I , Ócsai H , Gyulai R , Kemény L , **Oláh J**: Melanoma-bőráttek elektrokemoterápiája. *ORVOSI HETILAP* 151:(3) pp. 96-101. (2010)

Kis E , **Oláh J** , Ócsai H , Baltás E , Gyulai R , Kemény L , Horváth AR: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma--a case series study and systematic review of the evidence. *DERMATOLOGIC SURGERY* 37:(6) pp. 816-824. (2011)
IF: 1.798

Kis E , Baltás E , Kinyó A , Varga E , Nagy N , Gyulai R , Kemény L , **Oláh J**: Successful Treatment of Multiple Basaliomas with Bleomycin-based Electrochemotherapy: A Case Series of Three Patients with Gorlin-Goltz Syndrome. *ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA* 92:(6) pp. 648-651. (2012)
IF: 3.487

Oláh J, Csoma Zs , Ócsai H , Gyulai R , Orvos H , Varga A , Kemény L: Az újszülöttkori kékfény kezelés növelheti-e a felnőttkori melanoma kockázatát? *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE* 85:(2) pp. 67-72. (2009)

Oláh J, Tóth-Molnár E , Kemény L , Csoma Z: Long-term hazards of neonatal blue light phototherapy. *BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY* 169:(2) pp. 243-249. (2013)
IF: 4.100

Széll M , Balogh K , Dobozy A , Kemény L , **Oláh J**: First detection of the melanoma-predisposing proline-48-threonine mutation of p16 in Hungarians: was there a common founder either in Italy or in Hungary? *MELANOMA RESEARCH* 17:(4) pp. 251-254. (2007)
IF: 2.225

Tóth-Molnár E , **Oláh J**, Dobozy A , Hammer H: Ocular pigmented findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *MELANOMA RESEARCH* 14: pp. 43-47. (2004)
IF: 1.735

van der Leest RJ , de Vries E , Bulliard JL , Paoli J , Peris K , Stratigos AJ , Trakatelli M , Maselis TJ , Situm M , Pallouras AC , Hercogova J , Zafirovik Z , Reusch M , **Oláh J**, Bylaite M , Dittmar HC , Scerri L , Correia O , Medenica L , Bartenjev I , Guillen C , Cozzio A , Bogomolets OV , Del Marmol V: The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010. *JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY* 25:(12) pp. 1455-1465. (2011)
IF: 2.980

Varga E , Korom I , Varga J , Kohán J , Kemény L , **Oláh J**: Melanoma and melanocytic nevi in decorative tattoos: three case reports. *JOURNAL OF CUTANEOUS PATHOLOGY* 38:(12) pp. 994-998. (2011)
IF: 1.561

A disszertációban szereplő közlemények: összesített impakt faktor: 38,304
független idéző: 127
függő idéző: 22
összes idéző: 149

A teljes publikációs és hivatkozási jegyzéket, valamint a tudománymetriai adatokat ld. az alábbi linken:

<https://vm.mtmt.hu/www/index.php?AuthorID=10027734>

TARTALOMJEGYZÉK

A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA.....	3
TARTALOMJEGYZÉK	5
1 BEVEZETÉS.....	8
1.1 A bőrdaganatok epidemiológiai adatai	8
1.2 Egyéni motiváció a bőrdaganatokkal kapcsolatos kutatásokban	10
1.3 Tudományos háttér	11
1.3.1 A bőr természetes pigmentációja.....	11
1.3.2 A melanoma malignumra hajlamosító fenotípusos markerek és prekursorok, környezeti kockázati tényezők.....	12
1.3.2.1 Festékes anyajegyek.....	12
1.3.2.2 Pigmentációs karakter és egyéb kockázati faktorok	18
1.3.2.3 Az ultraibolya-sugárzás és a bőrdaganatok.....	18
1.3.3 A mechanikai trauma és a melanoma malignum kapcsolata.....	21
1.3.4 A melanoma malignum klinikai jellemzői és genetikai háttére	22
1.3.5 Familiáris melanoma és genetikai háttére	25
1.3.6 A metasztatikus melanoma malignum személyre szabott kezelése.....	27
1.3.7 A kiterjedt hámeredetű bőrdaganatok és a Gorlin-Goltz szindróma klinikai jellemzése és kezelési lehetőségei	28
1.4 A munkacsoport kutatási előzményei.....	30
2 CÉLKITŰZÉSEK.....	34
3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	36
3.1 Epidemiológiai vizsgálatok tinédzserek és felnőttek körében	36
3.1.1 Bőrgyógyászati szűrővizsgálatok tinédzsereken	36
3.1.2 Kérdőíves felmérés	37
3.1.3 Epidemiológiai vizsgálatok felnőtteken	38
3.2 A klinikailag atípusos melanocytás naevus szindróma és a szemészeti anyajegyek.....	38
3.2.1 Standardizált szemészeti vizsgálat.....	38
3.3 Újszülöttkori kékfény-kezelés és az anyajegyek számának összefüggése	39
3.4 Ikervizsgálatok	39
3.4.1 A kékfény-kezelés szerepének vizsgálata monozigóta ikreken (pilot study)	39
3.4.2 Kiterjesztett ikervizsgálat a kékfény-kezelés, egyéb környezeti faktorok és a genetikai háttér összefüggéseinek tanulmányozására.....	40
3.4.2.1 Standardizált bőrgyógyászati anyajegyvizsgálat	40
3.4.2.2 Standardizált szemészeti vizsgálat	40
3.5 Genetikai vizsgálatok	40

3.5.1	A klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómában és melanoma malignumban szenvedő betegek és családtagjaik CDKN2A mutációinak vizsgálata	40
3.5.2	DNS izolálás és mutáció analízis.....	41
3.5.3	Intronális mutáció funkcionális vizsgálata in vitro minigén módszerrel.....	41
3.5.4	MC1R génpolimorfizmusok és a HAL gén I439V polimorfizmusának vizsgálata ikerpárokon	41
3.6	Az esztétikai tetoválás és a festékes bőrdaganatok összefüggése	42
3.7	Bőrgyógyászati tanácsadásra jelentkező önkéntesek napozási szokásainak és bőrdaganatokra vonatkozó kockázati tényezőinek felmérése.....	42
3.8	Szegeden élő melanoma malignumos betegek prognosztikai faktorainak változása	42
3.9	Az elektrokemoterápia alkalmazása melanoma malignum bőráttétekben	43
3.10	Az elektrokemoterápia alkalmazása Gorlin-Goltz szindrómában	45
3.11	Statisztikai módszerek	45
4	EREDMÉNYEK	46
4.1	Epidemiológiai vizsgálatok.....	46
4.1.1	Tinédzserszűrés	46
4.1.2	A klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómában szenvedő betegeknek magasabb a szemben lévő pigmentált lézióik száma.....	55
4.1.3	Az újszülöttkori kékfény-kezelés összefügg a klinikailag atípusos melanocytás naevus kialakulásával	57
4.1.4	A pigmentált anyajegyek prevalenciáját és azok kockázati tényezőit elemző ikervizsgálatok	59
4.2	Genetikai vizsgálatok	67
4.2.1	A MC1R-polimorfizmusai jól korreláltak az ikrek bőrszínével, de nem mutattak összefüggést sem a bőrön, sem a szemben lévő festékes anyajegyek számával: a kékfény-kezelés hatása a genetikai háttértől független kiváltó oknak látszik	67
4.2.2	CDKN2A gén ivarsejtvonal-beli mutációk vizsgálata melanoma malignumban, illetve klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómában szenvedő betegeknél és családtagjaiknál	70
4.2.2.1	<i>CDKN2A P48T homozigóta genotípus azonosítása multiplex melanoma malignumban szenvedő klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómás betegnél és családjánál.....</i>	<i>70</i>
4.2.2.2	<i>Heterozigóta R24P CDKN2A genotípus azonosítása többszörös melanoma malignumban, emlő- és hasnyálmirigy rákban szenvedő betegnél és családjában.....</i>	<i>74</i>
4.2.2.3	<i>Ritka heterozigóta intronális CDKN2A mutáció (IVS1+37 G/C) azonosítása egy melanoma malignumot és klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómát halmozottan hordozó családban.....</i>	<i>76</i>
4.3	Az esztétikai tetoválás és a festékes bőrdaganatok	77

4.4	Az Országos Melanoma Nap kapcsán bőrgyógyászati tanácsadásra jelentkezők napozási szokásainak és bőrdaganatokra vonatkozó kockázati tényezőinek értékelése.....	81
4.5	A melanoma malignum prognosztikai faktorainak változása Szegeden az elmúlt 30 évben	84
4.6	Az elektrokemoterápia hatásának vizsgálata a melanoma malignum <i>in transit</i> bőrátéteiben.....	92
4.7	Az elektrokemoterápia Gorlin-Goltz szindrómában	94
5	MEGBESZÉLÉS	96
5.1	A bőrön lévő festékes anyajegyek különböző típusainak előfordulási gyakorisága és azok konstitucionális tényezőkkel való összefüggése	96
5.2	Napozási szokások és fényvédelem anyajegyekkel való összefüggése	98
5.3	A klinikailag atípusos melanocytás naevus és a szemészeti pigment eltérések összefüggése.....	102
5.4	Az újszülöttkori kékfény-kezelés szerepe a bőr és szem festéksejtes anyajegyeinek kialakulásában	103
5.4.1	A kékfény-kezelés és a bőr festéksejtes anyajegyei	104
5.4.2	Az újszülöttkori kékfény-kezelés és a szem festékes anyajegyei.....	110
5.5	A másodlagos prevenció hatékonyságának értékelése: a melanoma malignumban szenvedő szegedi betegek prognosztikai faktorainak változása az elmúlt 30 év alatt	114
5.6	A festékes anyajegyek és a melanoma malignum genetikai kockázati tényezői régióinkban	115
5.7	Az esztétikai tattoo mint mechanikai ártalom és a melanoma malignum összefüggése, diagnosztikai nehézségek.....	117
5.8	Az elektrokemoterápia helye a melanoma malignum és egyéb bőrdaganatok kezelésében	119
6	AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSAI	124
7	AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE.....	127
8	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	129
9	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	131
10	IRODALOM.....	133

1 BEVEZETÉS

1.1 A bőrdaganatok epidemiológiai adatai

Számos országban megfigyelhető az a tendencia, hogy a rosszindulatú daganatos megbetegedések előfordulása folyamatos növekszik. A korábbi évek epidemiológiai adatait figyelembe véve, a várható élettartam jelentős meghosszabbodásának következtében a bőrrákok esetén robbanásszerű incidencia növekedés prognosztizálható a jövőben (de Vries, 2004; Garbe, 2009; MacKie, 1998; Marks, 2000; Rigel, 2000). A hámeredetű daganatok a rendkívül magas betegszám miatt kiemelkedően fontosak, míg a festéktermelő sejtekből kiinduló melanoma malignum (MM) népegészségügyi jelentősége az elvesztett életévek szempontjából messze a legmagasabb világszerte, köztük hazánkban is.

Az Egyesült Államokban becslések szerint az 1935-ben születettek közül csak minden 1500. egyénél alakult ki MM, míg napjainkban a kaukázusi bőrtípusúaknál már minden 58. embert veszélyezteteti ez a kór (Rigel, 1996; Rigel, 2010). A legújabb adatok szerint az USA-ban 2014-ben 76100 betegnél diagnosztizáltak MM-ot és ugyanebben az évben 9710 halálos áldozatot is követelt ez a betegség. Megjegyzendő, hogy a MM a bőrdaganatok okozta halálozások háromnegyedéért felelős ugyanitt (Siegel, 2014).

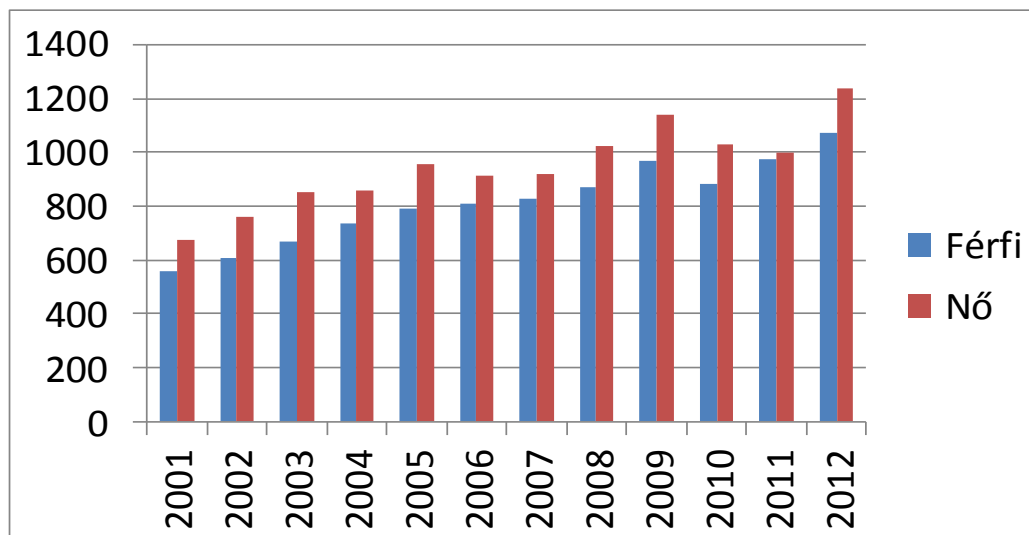
A kilencvenes évek közepén Ausztráliában, a trópusi éghajlatú Queenslandben, az ott lakó kelta bőrtípusú, fényérzékeny populációban érte el a csúcst a MM incidenciája, mely abban az időben - százezer lakosra vonatkoztatva - meghaladta a hatvanat. E rémítő epidemiológiai adatok hatására a déli kontinensen már az óvodásoknál elindult egy szisztematikus, világviszonylatban is példaértékű bőrdaganat prevenciók kampány, mely a szigorú fényvédelmet helyezte előtérbe. Ennek eredményeképpen - főként a fiatalok körében - folyamatosan csökken az invazív melanoma előfordulása Ausztráliában. Felvéve a harcot a napozási divattal szemben, azt is elérték, hogy a felnőtt lakosság kétharmadának és a fiatalok felének már nem egy fontos esztétikai szempont, hogy leburnuljon a bőre (Erdmann, 2013; Iannacone, 2015; Volkov, 2013).

Európában is folyamatosan nő a MM előfordulási gyakorisága, mindamelllett, hogy széles skálán mozog a kontinens egyes országaiban. A legmagasabb előfordulást Skandináviában és Svájcban jegyzik (de Vries, 2003; Garbe, 2009). Kelet-Európában alacsonyabb ugyan a regisztrált MM-os betegek száma, de a későn

diagnosztizált daganatok következtében magasabb a mortalitási ráta (de Vries, 2004). Napjainkban a MM okozta halálozás Ausztráliában, Írországban és az USA-ban csökken (Baade, 2005; La Vecchia, 1999), míg Anglia, Franciaország, Hollandia, Olaszország, Lengyelország és Svédország adataiban inkább némi növekedés látszik (Chellini, 2007; Hollestein, 2012; Karim-Kos, 2008).

Az epidemiológiai adatokból Magyarországon is hasonló kép körvonalazódik: a kardiovaszkuláris kórképek után a daganatos megbetegedések szerepelnek a halálozási statisztika második helyén (Gaudi, 2002; Ottó, 2002; Ottó, 2005). A 2001-ben újrászerveződött Nemzeti Rákregiszter adatait tekintve, más daganatokhoz képest a MM előfordulása első látásra szinte elenyészőnek tűnhet, mivel az összes rákos megbetegedés mindössze 2,5-3,5%-át teszi ki. A MM okozta halálozás azonban mindinkább a fiatalabb korosztályt érinti, így a potenciálisan elvesztett életévek magas számát tekintve világszerte az élvonalban van ez a daganat, ami alátámasztja a probléma fontosságát (Gaudi, 2003; Hanly, 2015; Rigel, 2000).

A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint az utóbbi időben az újonnan diagnosztizált MM-os betegek száma évente kétezer körüli volt hazánkban, köztük kismértékű női dominancia mutatkozik (1. ábra).



1. ábra *Invazív melanomával újonnan diagnosztizált férfiak és nők száma Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2001 és 2012 között. (2015.04.02-án a www.rakregister.hu honlapon szereplő adatok szerint)*

A melanoma sok szempontból eltér az összes többi daganattól, melyek közül a legfontosabb különbség, hogy tünetei szemmel láthatóak a bőr felszínén és az esetek többségében egyszerű megtekintéssel felismerhetők. Öröndetesnek mondható, hogy ennek következtében világszerte nőtt a jól gyógyítható stádiumban diagnosztizált MM-ok aránya (Wainstein, 2015). Sajnálatos viszont, hogy a nagy áttétképzési hajlamú, előrehaladott MM-ok abszolút száma mégsem mutat változást (Murray, 2005). Annak ellenére, hogy köztudottan a legegyszerűbben szűrhető daganatról van szó, - főleg a betegek tájékozatlanságából adódó késlekedés következtében – napjainkban is háromszáznál többen halnak meg hazánkban évente metasztatikus MM-ban (Balatoni, 2011). Klinikai tapasztalataink alapján nem elhallgatható tény, hogy az orvosok körében mutatkozó ismerethiány is hozzájárulhat a relatíve magas halálozáshoz.

A fenti epidemiológiai mutatók alátámasztják a bőrdaganatokkal kapcsolatos kutatási témák aktualitását és fontosságát.

1.2 Egyéni motiváció a bőrdaganatokkal kapcsolatos kutatásokban

A bőr-onkológus szakemberek természetesen világszerte olyan kérdésekre próbálnak választ találni:

- Vajon miért növekszik a bőrdaganatok száma, és miként csökkenthető az előfordulásuk?
- Kik azok az egyének, akik genetikailag az átlagosnál fogékonyabbak?
- Milyen környezeti tényezők befolyásolják a MM-ra való fokozott hajlamot?
- Miként lehet eredményesen gyógyítani a már előrehaladott bőrdaganatban szenvedő betegeket?

Harminc éves gyakorló orvosi pályám során munkacsoportunk is ezeknek a mindennapos bőrgyógyászati problémákból kiinduló kérdéseknek a megfejtésén fáradozik. Mivel valódi sikerélményt csak az eredményes primer prevenció jelent, így nem szorul magyarázatra, hogy a MM-os betegek gyógyításával eltöltött küzdelmes hétköznapiak mellett mi adta a motivációt azokhoz a klinikai vizsgálatokhoz, melyek főleg a bőrdaganatokhoz vezető hajlamosító tényezők és környezeti faktorok megismerését célozták. Az új diagnosztikus és terápiás megoldások fejlesztésével kapcsolatos munkáink is annak jegyében születtek, hogy betegeinken minél eredményesebben segíthessünk. Az elmúlt 10 évben elért legfontosabb - elsősorban a mindennapi klinikai gyakorlat

szempontjából lényeges - eredményeinket összegző dolgozatok képezik a disszertáció gerincét.

Gyakorló bőrgyógyász-onkológusként mindvégig fontosnak tartottam a prevenció különböző szintjein kifejtett tevékenységet. Pályafutásom alatt szinte minden lehetőséget megragadtam annak érdekében, hogy egyre szélesebb körben ismertté váljanak a bőrdaganatok jellegzetességei a laikusok körében. Mi több, számos helyi és országos bőrgyógyászati szűrőjellegű vizsgálat kezdeményezésében, szervezésében és megvalósításában is úttörő szerepet vállaltam. Vezetésemmel 2015. május első hetében immár tizedszer került megrendezésre az évenkénti Országos Melanoma Nap. Az idei rendezvény a hetedik olyan alkalom volt, amikor a teljes kontinensen átívelő EuroMelanoma kampány részeként szerveződött az országos fórum. A kampányok során gyűjtött adatok egy részét is belefoglaltam a dolgozatba, valamint az ismeretterjesztés eredményeként megmutatkozó másodlagos hatásokat is elemzem az általunk kezelt, Szegeden élő MM-os betegek prognosztikus adatait értékelve.

1.3 Tudományos háttér

1.3.1 A bőr természetes pigmentációja

A velőcső progenitor sejtjeiből eredő, dendritszerű nyúlványokkal rendelkező melanocyták a basalis keratinocyták közé ágyazódva ülnek, melyek embrionális fejlődését a tirozin kináz receptoron keresztül (*RTK*) a *KIT*-oncogen (*c-KIT*) és a microphthalmia-asszociált transzkripciós faktor (*MITF*) szabályozza (Lin, 2007). Életidejük és életciklusuk kevésbé ismert. Fejlődésük során a velőcsőből vándorolva elsősorban a bőrben, a szőrtüszők hámjában és a nyálkahártyák epitheliumában állapotodnak meg, de jelentős számban vannak jelen a látgyagyhártyákon, valamint a szemben, illetve bármely más belső szervben is szórványosan előfordulnak (Sommer, 2011). A melanocyták termelik a melanin két típusát, az eumelanint (barna-fekete) és a pheomelanint (vörös), melyek együttesen felelnek az egyénre jellemző bőrszínért. Az eumelanin, azaz a barna-fekete pigment játssza a főbb szerepet a fényvédelemben. A pigmentáció szabályozása a melanocytá stimuláló hormon (*MSH*) melanocortin 1 receptorhoz (*MC1R*) való kötődése révén valósul meg (Lo, 2014).

A *MC1R* aktiválja a ciklikus adenosine monophosphate (*cAMP*) termelődést, majd közvetetten a *MITF* aktivációja is létre jön. A *MITF* segíti elő mind a pigment szintézis

gének átíródását, mind a melanin termelődést. A fentiek szemléltetik, hogy a MC1R gén játssza a legfontosabb szerepet a pigmentáció szabályozásában. Így érthető, hogy funkcióvesztő polimorfizmusai révén kárt szenved az eumelanin termelődése és létrejön a vörös hajú, világos bőrű egyén, aki fényérzékeny és MM-ra hajlamosabb (Lin, 2007).

A bőr színét a genetikailag kódolt alap pigmentáción túl a szerzett pigmentáció is befolyásolja, utóbbinak jól ismert természetes ingere az ultraibolya sugárzás. A barnulást, a napfürdőzés okozta kellemes élményt és az általa létrehozott függőséget is magyarázhatjuk a legújabb molekuláris ismeretek segítségével. A barnulás során a keratinocytákban ultraibolya (UV) fény által indukált p53 aktiváció jön létre, mely DNS károsodáshoz vezet és upregulálja az ún. pro-opiomelanocortin termelődést (POMC). Mindezek eredményeként β -endorphin és α MSH termelődik; melyből a keringésbe kerülő β -endorphinok felelősek a fájdalomérzet csökkenéséért és a napozás okozta kellemes élményért, illetve szélsőséges esetben a fizikai függőségért. Az α MSH a MC1R közvetítésével létrejövő melanin szintézis serkentésével, a melanocyták révén a környező keratinocytákba az ún. melanoszómák segítségével melanin pigmentet ad át, azaz a bőr leburnul (Lo, 2014).

1.3.2 A melanoma malignumra hajlamosító fenotípusos markerek és prekursorok, környezeti kockázati tényezők

1.3.2.1 Festékes anyajegyek

Melanocytá eredetű jóindulatú léziók, melyeket összefoglaló néven festéksejtes anyajegyeknek nevezünk, a bőrbetegségek igen széles spektrumát képviselik. Szinte nincs olyan ember, aki ne hordozná a bőrén e pigmentált elváltozások valamelyik formáját. Az anyajegyek már születéskor jelen lehetnek a kültakarón, de később is bármikor kialakulhatnak. Az epidermális lokalizációjú, morfológiailag normális melanocyták számbeli növekedése és/vagy pigment termelésének fokozódása körülírt foltokat eredményez a bőrön és nyálkahártyákon, melyeket összefoglaló néven melanocytá hyperplasiáknak nevezünk. Az ún. melanocytá hyperplasiák kialakulásában elsődlegesen a festéktermelő sejteket vagy a környező keratinocytákat, fibroblastokat ért direkt környezeti hatásoknak, így az ultraibolya fénynek (UV), illetve egyéb ágenseknek, és az általuk létrehozott mutációknak tulajdonítanak oki szerepet (Bastian, 2014). Ebbe a csoportba sorolhatók többek között a szeplők és a solaris lentigók, melyek száma a bőrön

klínikailag kiválóan jelzi az élet folyamán elszenvedett napfény-expozíció mennyiségét. Mivel jól korrelál az adott egyénen a fénykárosodás mértékével, így egy mérhető fenotípusos marker az UV okozta bőrkárosodásra vonatkozóan.

Az ún. naevussejtes naevusok - továbbiakban melanocyter naevusok - kialakulásakor a velőcsőből származó pigmentet tartalmazó sejtek differenciációja vagy migrációja szenved zavart (Kárpáti, 2013). Ennek következtében a kóros küllemű vagy lokalizációjú festéksejtek csoportja fészkeket alkotva különböző klinikai és szövettani megjelenésű anyajegyeket hoz létre. Az esetek többségében ugyan az anyajegyek csupán kozmetikailag zavaróak, mégis fontos ismerni őket, mivel a MM-ok közel egyharmadában a daganatos burjánzás egy korábban meglévő anyajegy talaján alakul ki. A fentiek indirekt bizonyítéka, hogy a primer festékes daganatokon belül gyakran szövettanilag igazolható naevus maradvány található. A rosszindulatú elfajulás szempontjából a legfontosabb csoportot képviselő anyajegy altípusok az ún. óriás congenitalis naevus (CN) (2. ábra), a cellularis kék naevus (3. ábra), a nagyszámú közönséges melanocytás naevus (CMN) és a jellegzetes képpel járó, ún. klinikailag atípusos / dysplastikus naevus szindróma (4-5-6. ábra). Kutatásainkban főleg az utóbbi, legnagyobb betegcsoportra, a klinikailag atípusos naevust (CAMN) hordozókra és a nagyszámú közönséges anyajegyű (CMN) egyénekre fókuszáltunk. A közönséges és az atípusos anyajegyek kialakulását egyaránt befolyásolják genetikai és környezeti tényezők. A képarcívumunkból válogatott klinikai fotók mutatják a kórképek sokszínűségét és az esetek példázák a MM-mal való kapcsolatukat is.

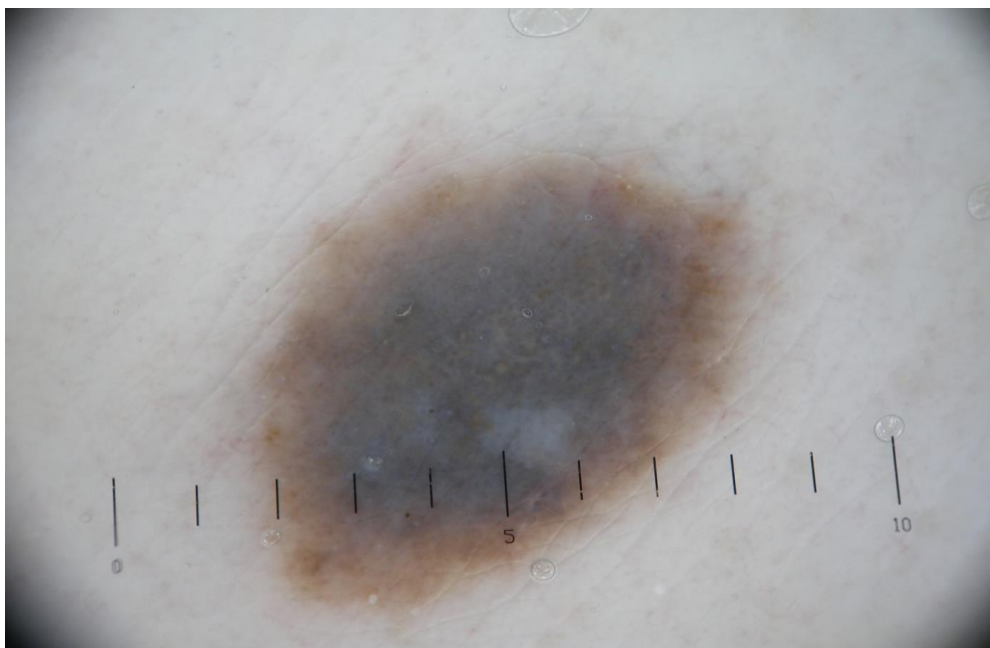


2. ábra *Congenitalis naevus talaján intrauterin létrejött congenitalis MM egy hat napos leány újszülött hátán, aki jelenleg 12 éve tünetmentes*

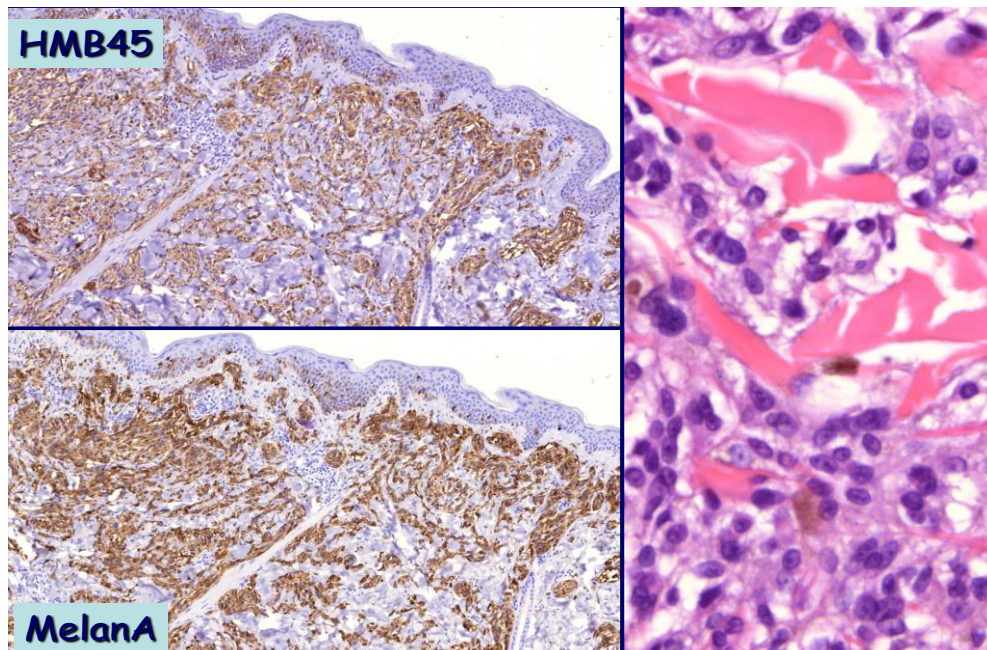
dc_1030_15



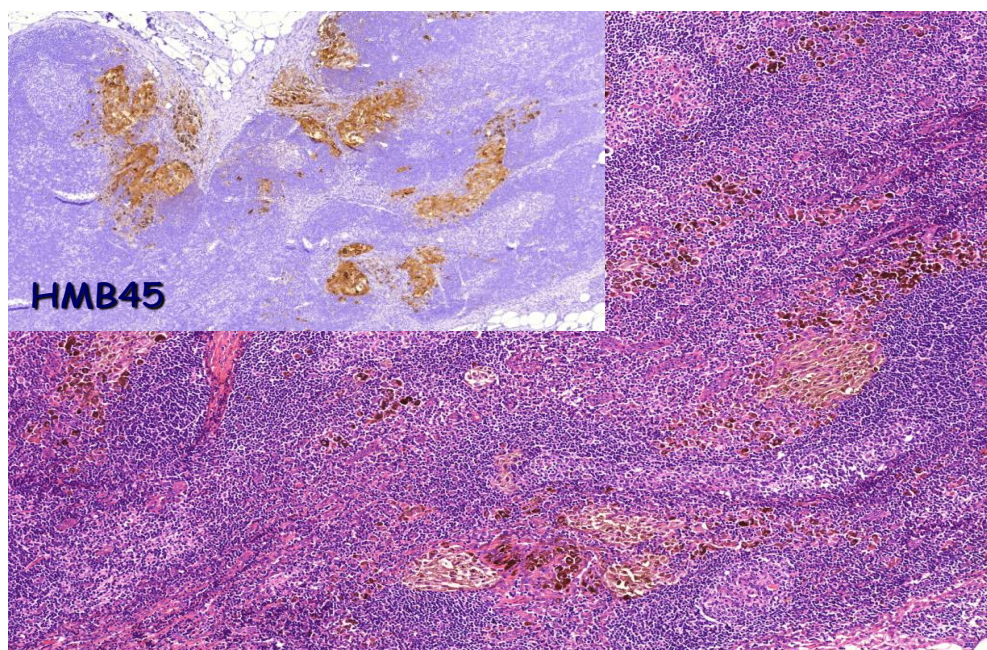
3. A. ábra *Malignus kék naevus (pT3a)* egy tíz éves, vörös hajú, I. bőrtípusú roma származású kislány hátbőréen



3.B. ábra A fenti *malignus kék naevus* dermoszkópos képén a barnás színű alap pigmentáció mellett kékesszürke szabálytalan globulusok is megtalálhatók



3. C ábra pT3a malignus kék naevus szövettani áttekintő képe immunhisztokémiai festésekkel (HMB45 és MelanA). Jobbról a tumor részlete nagyobb nagyítású képen H-E festéssel.

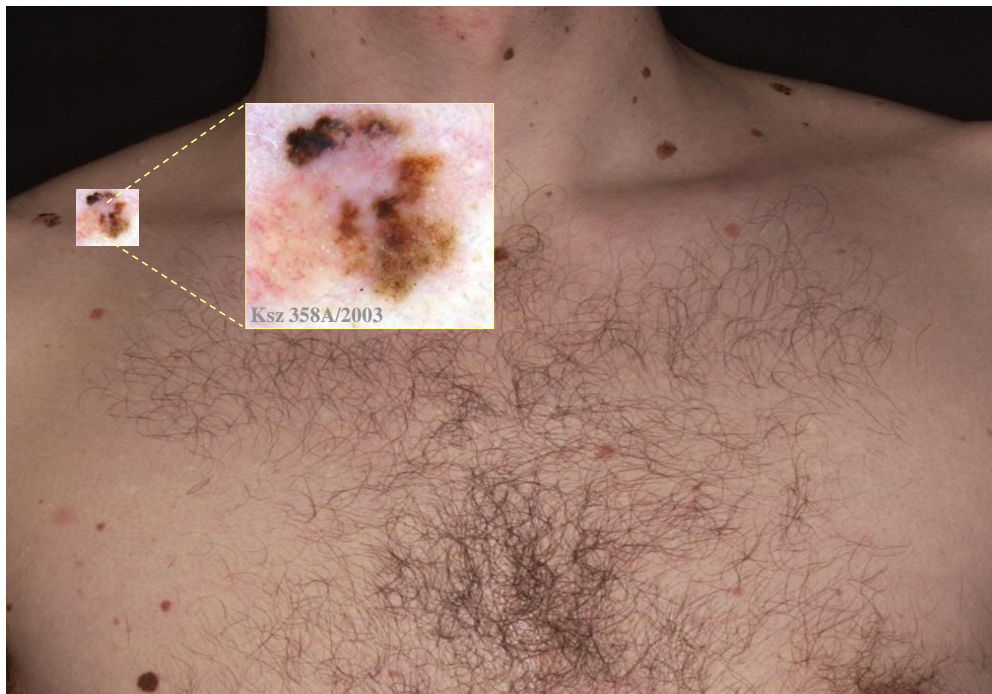


3. D. ábra Az axillaris régióból eltávolított, MM metastasist tartalmazó sentinel nyirokcsomó képe (H-E és HMB45 festéssel)

3. ábra A, B, C, D: lásd fentebb részletezve



4. ábra *Sporadikus, klinikailag atípusos melanocytás naevus, más néven dysplasticus naevus szindróma jellegzetes képe. A fiatal férfi és nő mellkasán-hasbőrén számos, változó méretű és szabálytalan alakú, több színű, tükrötjásszerű anyajegy*

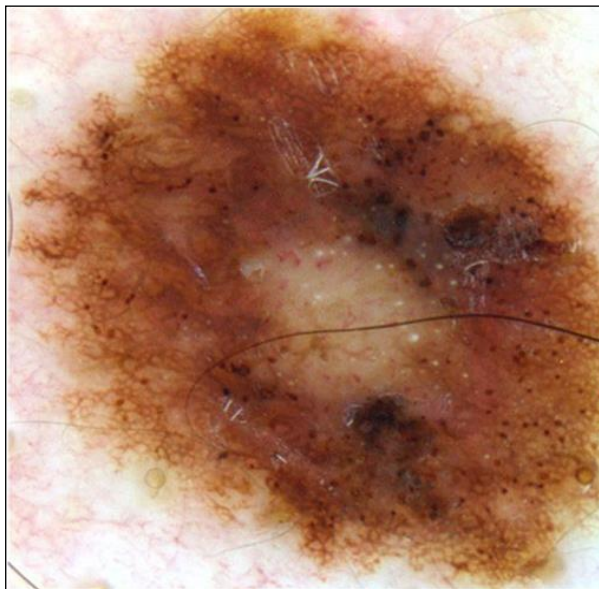


5. ábra *Familiáris halmozódást mutató klinikailag atípusos melanocytás naevus szindróma (CAMNS) és ennek talaján kialakult regresszív in situ felszínesen terjedő melanoma (SSM) nagyított dermatoszkópos képpel*

dc_1030_15



6 A ábra CAMN digitális dermatoszkópos képe első észleléskor



6 B ábra Ugyanaz az anyajegy 3 hónappal később

6. ábra: A, B: A fenti páciensnél több száz atípusos anyajegyet digitális dermatoszkópiával követünk. Egy atípusos anyajegy digitális dermatoszkópos követése során negyedév alatt mutatkozó méretbeli és szerkezetbeli változást mutatják a standardizált dermatoszkópos képek. A lézió szövettanilag *in situ* SSM-nek bizonyult. Az elmúlt tíz évben ugyanezen a betegen további kilenc primer MM került diagnosztizálásra és eltávolításra (nem közölt adatok)

1.3.2.2 Pigmentációs karakter és egyéb kockázati faktorok

Számos munkacsoport tűzte ki célul a MM-hoz vezető kockázati tényezők feltárását epidemiológiai vizsgálatokban. Legtöbben azt erősítették meg, hogy e betegség kialakulásában alkati sajátosságok és környezeti faktorok egyaránt befolyásoló tényezők. A kaukázusi bőrtípusúaknál, a vizsgálatok zömében, a CMN és a CAMN jelenléte szerepelt a MM kialakulására való fokozott hajlam önálló fenotípusos markereként (Carli, 1995; Cho, 2005; Fargnoli, 2004; Garbe, 1994a; Garbe, 1994b; Halpern, 1991; Kraemer, 1983; Kruger, 1992; MacKie, 1998; Naldi, 2005).

A jellegzetes pigmentációs karakter - a Fitzpatrick-féle beosztás szerinti I-es vagy II-es fényérzékenységi csoportba tartozó bőrtípus (aki mindig leég, és sohasem barnul), a szőke vagy vörös haj magasabb kockázatot jelent mind a hám, mind a festékes bőrdaganatok kialakulására. (Carli, 1995; Fargnoli, 2004; Garbe, 1994b; Green, 1986; Kopf, 1984; MacKie, 1998). Mindemellett a családi, illetve a saját kórtörténetben korábban előfordult MM és/vagy nem melanocita eredetű egyéb bőrdaganatok, valamint az immunszuppresszió is növeli a MM-ra való fogékonyságot (Shiels, 2015). A DNS-repair mechanizmusok genetikai károsodásának eredményeként létrejövő xeroderma pigmentosum különböző variánsai és egyéb genodermatózisos is hajlamosítanak a rosszindulatú festékes daganat kialakulására (Karalis, 2011; Naik, 2013).

Potenciális rizikófaktor még a magasabb társadalmi-gazdasági státusz és az előrehaladott életkor is (Jiang, 2014; Rastrelli, 2014).

1.3.2.3 Az ultraibolya-sugárzás és a bőrdaganatok

Mai tudásunk szerint a rosszindulatú bőrdaganatok létrejöttében az egyik legfontosabb környezeti tényező az ultraibolya (UV) sugárzás. Jól ismert, hogy az UV-fény biológiai hatása dóziszfüggő és rendkívül szerteágazó. Az ép bőrön korai reakcióként napégés (erythema), gyulladás, átmeneti pigmentáció, a bőr megvastagodása, D3 vitamin szintézis és immunmoduláció jön létre (Yu, 2014). A kültakaró kóros reakciójaként fénydermatózisos alakulhatnak ki és több, már meglévő bőrbetegség is súlyosbodhat a napfény hatására. Az élet során összeadódó UV-sugárzás késői mellékhatásként a bőr öregedését (photoaging) okozza és - nem utolsósorban az örökítőanyag károsító hatása

(szomatikus mutációk) révén - fontos szerepet játszik a bőrdaganatok kialakulásában is (You, 2001). A krónikus napfényártalom legnagyobb mértékben a hámeredetű daganatok, a laphámcarcinoma és a basalioma kialakulását segíti elő (Xiang, 2014). A laphámcarcinomák 90%-ban a *p53* szuppresszor génben bekövetkező UV-lenyomat mutációk fedezhetők fel a háttérben, míg a basaliomákban elsősorban a hedgehog jelátviteli úthoz tartozó gének (főként a *PATCH1*) mutációi játsszák a főszerepet. Hazai munkacsoportok is hozzájárultak a napfény bőrre gyakorolt hatásának felderítéséhez. A fénydermatózisok kutatásában Horkay Irén végzett úttörő munkát, jelenleg tanítványaival együtt folytatja ezeket a vizsgálatokat Debrecenben. Klinikánkon Dobozy Attila, Hunyadi János, majd Kemény Lajos és Bata Zsuzsanna irányításával számos volt és jelenlegi kollégám foglalkozott főleg a fény okozta hámsejtreakciókkal és azok immunológiai vonzatával. A Remenyik Éva, Wikonkál Norbert, Emri Gabriella és fiatal munkatársaik nevével fémjelzett, nemzetközi kooperációban végzett alapkutatások is nagyban hozzájárultak az UV-fény karcinogenezisben betöltött szerepének tisztázásához. Az UV-indukált hámdaganatok egérben történő modellezését megvalósítva e vizsgálatok igazolták, hogy az UV-fény nemcsak a tumorok iniciációjában és promóciójában játszik szerepet, hanem a tumorok progressziójában is (Asplund, 2005; Emri, 1999; Emri, 2000; Emri, 2004; Remenyik, 2003; Wunderlich, 2008; Zhang, 2001).

A munkacsoport 2008-ban a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében is beszámolt az UV-fény kiváltotta immunológiai hatásokról (Remenyik, 2008).

A MM és az UV-fény összefüggését igazolják azok az epidemiológiai vizsgálatok, melyek szerint az intermittáló UV-fény expozíció és a gyermekkori hólyagos napégések egyben a törzsi és végtagi lokalizációjú melanomák kialakulásának markerei. A krónikus UV-fény expozíció viszont a fej-nyaki elhelyezkedésű MM-k gyakoriságát növeli meg a trópusi régiókban élő kaukázusi bőrtípusúaknál (Whiteman, 2006). Ugyancsak a fény és a MM kapcsolatát erősítik meg azok a vizsgálatok is, melyek szerint az élettartam során összeadódó UV-fény mennyisége összefüggést mutat a MM kialakulásával, valamint igazoltan magasabb a MM előfordulása azoknál a fehérbőrűeknél, akik a trópusokra költöznek (Autier, 1997; Kanavy, 2011; Moan, 1992).

Az is régóta tudott, hogy magasabb a MM incidencia a világos bőrűeknél, mint az afro-amerikaiaknál, valamint a földrajzi szélesség is meghatározó e daganat

gyakoriságában (Bulliard, 1994). Az UV- fény hatására kialakuló direkt DNS károsodás, szabad oxigéngyök (ROS) termelődés, az immunfunkciók módosulása és egyes növekedési faktorok termelődésének változása egyaránt hozzájárul mind a hámeredetű, mind a festékes daganatok létrejöttéhez. Korábban mindezt egyértelműen az UV-B spektrum hatásának vélték, és az UV-fény okozta karcinogenezis molekuláris hátterét a ciklobután-pirimidin dimerek (CPD) kialakulásával azonosították (You, 2001). A legfrissebb kutatási eredmények mutattak rá, hogy az UV-fotonok hatására az eddig jól ismert - a másodperc törtrésze alatt kifejlődő - direkt dezoxiribonukleinsav (DNS) károsodás mellett, a „sötétben”, 3 órával a fényexpozíciót követően is egy lassú, ROS-mediálta kémiai folyamat zajlik, melynek következtében a CPD-k közel fele jön létre (Premi, 2015). Mi több, ez a fotokémiai láncreakció bizonyítottan az UV-A besugárással függ össze. Mindez molekuláris szinten magyarázatot ad arra, hogy miért van jelentős kockázata a szoláriumozásnak a MM kialakulására, hiszen a barnító napágyak fénycsövei magas százalékban UV-A fényt emittálnak.

Bald és munkacsoportja MM esetén azt is igazolta, hogy az UV besugárzás okozta gyulladás elősegíti a tumor sejtek angiotropizmusát, és ezen túl a metasztázis képződéshez is hozzájárul (Bald, 2014).

Meta-analízisek tették egyértelművé, hogy leginkább a kisgyermekkorú és tinédzserkorú napégések és az intermittáló napfényhatás növeli meg a MM kockázatát (Candido, 2014).

A rendszeres szolárium használat és a különböző fényérzékenyítő vegyületekkel (pl. psoralen) és UV fényel (UVA, UVB, NB-UVB) végzett terápia is igazoltan összefüggést mutat a MM kialakulásával (Archier, 2012; Boniol, 2012; Gilchrest, 1999). A felsorolt epidemiológiai adatok mellett napjainkban további molekuláris bizonyítékok is rendelkezésre állnak az UV-indukált melanomagenesisben. Egy angol munkacsoport egér modellen igazolta, hogy az egyszeri enyhe napégés is felgyorsítja a v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (*BRAF*) V600E mutáns melanocyták szaporodását, a többszörös UV-irradiáció viszont az MM kialakulását növeli meg (Viros, 2014). Kimutatták, hogy az UV-besugárzás indukált melanomagenesis a nem-melanoma bőrrákokhoz hasonlóan a *TP53/Trp53* tumor szuppresszor - mint target - gén mutációkon keresztül valósul meg, és együttesen felelősíti a kóros *BRAF* mint driver által meghatározott zabolátlan sejtproliferációt. Mi több, a kísérletsorukban *in vivo*

modellen tesztelték, hogy miképpen befolyásolja a fényvédőkrémek használata a fenti folyamatot. Igazolódott, hogy a fényvédelem mindenféle formája (ruházat, széles spektrumú fényvédőkrémek) egyértelműen csökkentik a MM kialakulását, de nem védik ki teljesen (Viros, 2014).

A '90-es években vált ismertté, hogy az UV-fény által indukált immunszuppresszió hátterében milyen mechanizmusok állnak. Ennek egyik fontos ágense a hisztidin ammóniáliáz (*HAL*) gén által kódolt hisztidáz, mely katabolizálja az L-hisztidin aminosav transzurokánsavvá (UCA) alakulását. UV-B hatására a trans-UCA fotoizomer cis-UCA-vá alakul, mely alapvető szerepet játszik az UV-indukálta immunszuppresszió létrejöttében. 2008-ban Welsh és munkatársai igazolták, hogy a napégés és *HAL* gén I439V polimorfizmusa együttesen basalioma és laphámrák kialakulásához vezet, egyéb bőrdaganatokkal való kapcsolatuk kevésbé ismert (Hart, 1997; Welsh, 2008).

1.3.3 A mechanikai trauma és a melanoma malignum kapcsolata

A mechanikus trauma régóta vitatott kérdés a MM kialakulásában. A betegek sokszor hozzák valamilyen sérüléssel összefüggésbe korábban meglévő „anyajegyük” változását. Manapság nem tekinthető divatos témának a mechanikus irritáció szerepének vizsgálata, mivel a kilencvenes évek irodalmi adatai zömmel amellett voksoltak, hogy nincs vagy csak bizonyos lokalizációkban (acralis és alsóvégtagi MM) lehet összefüggés a daganatképződés és a trauma között (Kaske, 2000). Napjainkban új iatrogen mechanikus ártalmakkal kell számolnunk, ilyen például a hazánkba is begyűrűző esztétikai bőrvarrás divatja, melynek során a bőr rétegeibe sokszoros tűszúrással viszik be a festéket, ami egyfajta mechanikus irritációnak tekinthető. Az esztétikai tetoválások számos egészségügyi kockázatot rejtenek, a nem megfelelő higiénia miatt az életveszélyes fertőzések (hepatitis C, atípusos mycobacteriumok, HIV/ humán immundeficiencia vírus) átvitelén túl akut és késői bőrgyógyászati szövődményei sem ritkák. Azonnali reakcióként elsősorban bakteriális fertőzések, allergiás bőrtünetek jelentkeznek, de a festékekre kialakult granulomatous gyulladási reakciót, sarcoidosist, generalizált lichenoid reakciót is megfigyeltek (Kaur, 2009). A fenti irodalmakból kiderül, hogy az USA-ban élő minden 5. felnőttnek van esztétikai tattoo a bőrén, így minden ezzel kapcsolatos szövődmény potenciálisan jelentős terhet róhat a dermatológusokra. A tattoo és a festéksejtes anyajegyek valamint a melanoma összefüggéséről viszonylag kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre.

1.3.4 A melanoma malignum klinikai jellemzői és genetikai háttere

A jóindulatú festékes anyajegyekhez hasonlóan a MM klinikai megjelenése is sokszínű. Leggyakoribb az ún. felszínesen terjedő variáns (SSM), mely jellegzetesen egy polychrom foltszerű elváltozás, zömmel az alkalomszerűen, intenzív napfény expozíciónak kitett bőrfelületeken – törzsön, végtagokon - fejlődik ki. Általában hosszú hónapokig horizontális növekedési fázisban van, majd később mutatkozik a vertikális terjedés, mely klinikailag csomó formájában nyilvánul meg. Gyakori, hogy az érintett egyéneken sok a festékes anyajegy is, és nem ritka a többszörös primer MM társulása sem. A viszonylagos lassúbb progresszió miatt ennél a formánál a leghatékonyabb a rendszeres bőrgyógyászati szűrővizsgálat.

A noduláris melanoma malignum (NMM) szabályos félgömböszerű, általában sötétbarna vagy fekete csomóként jelenik meg, szintén főképpen az alkalomszerűen napnak kitett bőrön. Ezeknél a tumoroknál a daganatsejtek növekedése azonnal vertikális, így gyorsan beterjed az irha, majd a bőralja különböző rétegeibe. Akár hetek alatti rohamos növekedésre és rapid áttétképzésre is hajlamos. Nem ritka az amelanotikus formája sem. A MM felismerésében a laikusok körében is jól ismert ún. „ABCD” szabály ezeknél a lézióknál általában megtévesztő lehet, mivel nem mutatnak sem alaki, sem színbeli szabálytalanságot. A MM ezen altípusában a rendszeres szűrővizsgálatok sem adnak biztonságos védelmet; egyrészt az elváltozások gyors progressziója, másrészt a diagnosztikus nehézségek okozta késlekedés miatt veszítünk el viszonylag sok NMM-ban szenvedő beteget. Az SSM és a NMM elsősorban a fiatalok és középkorúak betegsége.

Az ún. acrolentiginosus melanoma malignumok (ALMM) a tenyér-talp és köröm alatti területen elhelyezkedő melanocyták malignus proliferációjából származnak. Kezdetben barnásszürke foltok formájában mutatkoznak, a progresszió során noduláris részlet alakul ki a korábban bőrrel egy szintben lévő elváltozásokban. Viszonylag későn diagnosztizáljuk őket, mert rejtett lokalizációjuk miatt gyakori, hogy csak az áttét (pl. megnagyobbodott tájéki nyirokcsomó) hívja fel a figyelmet az alapfolyamatra. E forma is főleg az idősebb korosztályt érinti, ugyanúgy, mint a ritka nyálkahártyából kiinduló és az állandóan napfénynek kitett, fénykárosodott bőrön jelentkező, évtizedek alatt lassan növekvő lentigo maligna melanoma (LMM).

A ritkább variánsok, így a Spitz tumorok csoportja mind a kialakulás, mind a kórlefolyás szempontjából élesen elkülönül: biológiai viselkedésében széles spektrumot mutató tumorokat ölel fel. Klinikai felismerésük és szövettani diagnosztizálásuk egyaránt kihívás még nagy gyakorlattal rendelkező szakemberek számára is. Megjelenésükben jellegzetes a részben rózsaszín vagy vöröses elszíneződést mutató barnás csomó. Gyermekkorban és fiataloknál diagnosztizáljuk e tumorok nagyobb hányadát. Annak ellenére, hogy a spitzoid MM-ban a nyirokcsomó áttétek többször jelen vannak, kórlefolyása mégis ritkábban fatális, mint az a többi altípusú MM-nál hasonló prognosztikai faktorok mellett tapasztalható. Extrém ritka forma a bőrön a kékesfekete, gyorsan növvő csomó formájában megjelenő malignus kék naevus.

Az elmúlt 15 év molekuláris ismereteit összegző és a festéksejtes bőrelváltozások új taxonomiáját bemutató összefoglaló közleményében Bastian úgy foglal állást, hogy minden melanocyter neoplasia háttérében többszörös mutációk állnak (Bastian, 2014; Whiteman, 2011). A primer események a különböző onkogéneket érintő funkcionyerő mutációk, melyek zömmel egymást kizáróan alakulnak ki. A MM-ban jellegzetes szomatikus mutációk közül leggyakoribbak a *BRAF* pontmutációi és kinázfüziók, melyek az intermittáló fény-expozíciónak kitett bőrfelületen kifejlődő MM-ok háttérében álló ún. driver, azaz a daganat kialakulásában elsődleges szerepet játszó mutációk. A V600E mutáció a leggyakoribb közülük, azonban a krónikusan fénykárosodott bőrhöz kötődő MM-ban szórványosan előfordul a V600K forma (Menzies, 2012; Platz, 2008). Ugyancsak *BRAF* gén mutációk felelősek a szerzett CMN és klinikailag atípusos melanocytás naevus szindróma (CAMN) létrejöttéért is, mely egyben magyarázattal szolgál arra, hogy miért látunk több jóindulatú festékes anyajegyet a noduláris és a felszínesen terjedő MM altípushoz társultan (Bastian, 2014).

A *KIT*-gén amplifikációi vagy pontmutációi az acralis és nyálkahártya kiindulású, valamint a krónikus fénykárosodás talaján létrejött MM-ok háttérében állnak, de acralis naevusokban is elvéve megtalálhatók (Curtin, 2005; Curtin, 2006; Handolias, 2010). Az *NRAS* (neuroblastoma RAS viral homolog) pontmutációi a veleszületett anyajegyekben, illetve acralis, mucosalis MM-ban fordulnak elő, de mind a krónikus fénykárosodott, mind a fénykárosodástól függetlenül létrejött MM-ban is szórványosan fellelhetők (Dessars, 2009; Takata, 2010; Tschandl,

2013). A Spitz tumorok a genetikai hátteret és klinikai viselkedést figyelembe véve is független csoportot alkotnak, ezeknél a neoplasiáknál a *HRAS* pontmutációi, anaplastic lymphoma kinase (*ALK*), *ROS-1* oncogen (*ROS1*), „rearranged during transfection” gene (*RET*), tyrosine kinase neurotrophin receptor (*NTRK1*) kináz fúziók igazolhatók mint driver mutációk (Bastian, 2000; Bastian, 2014; Dika, 2015). G-protein Q polipeptid (*GNAQ*) és a G-protein (Guanine nucleotide-binding protein) alfa 11 (*GNAI1*) gén pontmutációi szintén egy más prognosztikai csoportot képviselő, nem epidermális alosztályt jellemeznek: a kék naevusok, a malignus kék naevusok és az uveális MM-ok sajátságai (Bastian, 2014; Van Raamsdonk, 2009). A melanocyter neoplasiák kialakulását vezérlő másodlagos genetikai esemény elsősorban a tumor szuppresszor gének funkcióvesztését hozza létre. Közülük számos olyan ivarsejtvonal-beli mutáció ismert, mely különböző tumorokra hajlamosító szindrómák hátterében áll. Ide sorolhatók a familiáris MM genetikai hátterét ismertető fejezetben (1.3.5. fejezet) tárgyalt *CDKN2A* gén mutációk, melyek kóroki szerepe a CAMN és a pancreas carcinoma kialakulásában is ismert, valamint a *CDK4* gén mutációi, melyek eddig csak MM-ban azonosítottak. A *BAP1* gén ivarsejtvonal-beli mutációja mind az uveális, mind a bőr MM hajlamosító tényezője lehet, de atípusos Spitz tumorokat is leírtak az érintetteken, valamint egyéb tumorok, mesothelioma, meningeoma is előfordul náluk. A fentiekben ismertetett ivarsejtvonal-beli mutációk ritkák.

A melanocyter neoplasiákat létrehozó másodlagos genetikai események jóval gyakrabban szomatikus jellegű driver mutációk, melyek részben funkciónyerő (pl. *CCND1*, *CDK4*, *MITF*, *TERT*, *MEK1*, *MEK 2*) részben funkcióvesztő eltérések (pl. *CDKN2A*, *PTEN*, *BAP1*, *NF1*, *TP53*) (Huang, 2013; Levy, 2006; Maertens, 2013; Tsao, 2004; Vizkeleti, 2012). Kiemelendő, hogy a krónikus fénykárosodás talaján létrejövő MM-ok esetén a *TP53* gén mutáció a jellegzetes, mely egyértelműen jelzi az UV-fény szerepét a tumor létrejöttében. A fent felsoroltak közül az irodalmi adatok alapján a benignus léziókban, így elsősorban a CAMN-ban a *CDKN2A* gén szomatikus mutációja igazolt, míg a szerzett CMN esetében a *MITF* gén amplifikációja mutatható ki (Bastian, 2014).

1.3.5 *Familiáris melanoma és genetikai háttere*

Régóta jól ismert, hogy a MM az esetek mintegy 10%-ában családon belüli halmozódást mutat (Goldstein, 2001; Hussussian, 1994). A klinikai gyakorlatban is tapasztaljuk, hogy a familiáris esetek gyakran CAMNS talaján, ill. multiplex primer MM-ként jelennek meg, és a sporadikus MM-os esetekhez viszonyítva jóval fiatalabb korban jelentkeznek (Hatvani, 2014). Mindezt a klinikánkon kezelt MM-os betegeinken végzett vizsgálataink során is tapasztalhattuk (Oláh, 1999).

Már a '90-es években családvizsgálatok során a 9-es kromoszóma rövid karján (9p21) azonosítottak egy „melanoma fogékonysági locust”. Bebizonyosodott, hogy ezen a kromoszóma régióin belül is a sejtciklus szabályozásában szerepet játszó cyclin-dependens kináz inhibitor 2A (*CDKN2A/p16 INK4A*) gén ivarsejtvonal-beli mutációi valószínűsíthetők a familiáris melanoma kialakításában. A *CDKN2A* locus két különböző tumor szuppresszor gént hordoz: a *p16 INK4a*-t és a *p14 ARF*-et. Maga a locus 4 exonból (1 α , 1 β , 2 és 3) áll; a p16 az 1 α , 2 és 3 exonokról, míg a p14 alternatív splicing révén az 1 β , 2 és 3 exonokról íródik át. A mutációk zöme a *p16*-ot és a *p14*-et együttesen érinti, de kisebb hányaduknál a *p16* és a *p14* külön-külön is sérülhet. A kódoló régiókon kívül egyéb, így pl. intronikus helyeken is azonosítottak olyan genetikai variánsokat, melyeket MM-ra hajlamosító tényezőként értékelték. A világszerte számos helyen detektált mutációk közül néhányat erős MM-ra hajlamosító tényezőként tartanak számon, és az érintett családokban széles körben tanulmányozták ezek öröklődését. Egyes *CDKN2A* mutációkat napjainkig csak elvétve detektáltak, ezért a MM-mal való kapcsolatukat nem igazolták nagyobb populáción vagy különböző etnikumokban.

A *CDKN2A* mellett a ciklin dependens kináz 4 (*CDK4*) onkogén ivarsejtvonal-beli mutációi is azonosítottak a familiáris MM hajlamosító tényezői között, azonban ezek jóval ritkábbak. Az egyik legnagyobb tanulmány, a GenoMEL- Melanoma Genetics Consortium adatai alapján a *CDKN2A* gén mutációi a vizsgált MM-os családok 40%-ban voltak kimutathatók, míg csupán 2%-uknál volt a *CDK4*-ben génhiba (Goldstein, 2006; Goldstein, 2007).

A MM-ra való genetikai hajlammal összefüggést mutató másik fontos tényező a melanocortin-1 receptor (*MC1R*) gén, mely az előző fejezetben már ismertetett módon

meghatározza a normál emberi bőrszín, valamint a napsugárzásra adott bőrreakciót is. A génkifejeződést az UV sugárzás és melanocortin típusú hormonok (pl. POMC, ACTH) fokozhatják. A humán festékanyag, azaz a melanin összetételét számos MC1R génvariáció határozza meg. A vad típusú allélt hordozó egyénekben főleg eumelanin (fekete/barna pigment) termelődik, mely fényvédő hatású, míg az ún. pheomelanin (vörös/sárga pigment) UV hatására szabadgyökök termelődését segíti elő, és ezzel hozzájárul a napsugárzás kültakaróra gyakorolt káros hatásaihoz. A kaukázusi populációban a MC1R igen nagy variabilitással bír. Egyes variációi a vörös hajszínű, szeplős, nehezen barnuló bőrtípussal hozhatók összefüggésbe (Valverde, 1995). Vannak olyan variánsok is, melyek a bőrszínétől függetlenül és a napégésre való fokozott hajlam nélkül is megemelik nemcsak a MM-ra, hanem az ún. nem MM típusú bőrrákokra való hajlamot is (Duffy, 2010). Világszerte számos munkacsoport kutatja a MC1R gén szerepét a MM kialakulásában és a tanulmányaik alapján a MC1R gén variánsai alacsony penetranciájú MM-ra hajlamosító tényezőknek bizonyultak. Azonban más MM-ra hajlamosító génekkel, köztük a *CDKN2A* génnel való kölcsönhatásának vizsgálata forrongó kutatási terület.

A szintén régóta ismert ciklin dependens kináz 4 (*CDK4*) (FitzGerald, 1996; Goldstein, 2006) gén mutációin túl napjainkban vált köztudottá, hogy az emlőrák asszociált fehérje-1 (breast cancer- associated protein 1 / *BAP1*), a telomeráz reverz transzkriptáz (*TERT*) (Horn, 2013), *MITF* gének ivarsejtvonal-beli mutációit is összefüggésbe lehet hozni a melanómára való megnövekedett fogékonysággal (Bastian, 2014).

2013-ban jelent meg egy spanyol-angol genetikai tanulmány eredménye, melyben a *PAX3* génen 7 SNP-t találtak, mely kapcsolatban állt a nagyszámú anyajegy előfordulásával. A *PAX3* gén egy olyan transzkripciós faktort kódol, mely alapvető szerepet játszik a melanocyták fejlődésében. A *PAX3* gén kifejeződik a naevusokon és MM-ban is. Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy a *PAX3* gén lehet az ún. „anyajegy gén”, melynek bizonyos polimorfizmusai nagyszámú anyajegy kifejlődésére hajlamosítanak (Ogbah, 2013).

1.3.6 A metasztatikus melanoma malignum személyre szabott kezelése

A bőrgyógyászatban a molekuláris ismeretek bővülése egyre több kórkép vonatkozásában mind a kórok megismerését, mind a célzott kezelés megvalósítását tette elérhetővé. Ez a szemlélet egyre inkább áthatja a dermato-onkológia mindennapjait is.

A MM-ban a korai diagnózis és sebészi kezelés manapság is a túlélés kulcskérdése. A folyamatosan bővülő, egyénre szabható terápiás kelléktár ugyan egyre több esélyt ad a metasztatizáló MM-ban szenvedők túlélésére, azonban napjainkig sem tekinthető teljesen megoldottnak e betegcsoport kezelése (Oláh, 2014). A rutin onkológiai gyakorlat része napjainkban az orális *BRAF*-gátló vemurafenib és dabrafenib alkalmazása a *BRAF* szomatikus mutációkat hordozó daganatoknál, valamint egyedi engedélyeztetést követően – „off-label” - adható az imatinib is a *KIT* mutáns MM-ban szenvedőknél. Egyelőre klinikai vizsgálatok keretében hozzáférhető a MEK-inhibitor trametinib és cobimetinib. Főleg a *BRAF*-gátlókkal együtt alkalmazzák őket, mivel kombinációban jóval hatékonyabbak és kevesebb az általuk kiváltott mellékhatás (Ascierto, 2015; Robert, 2015). A molekulárisan célzott kezelések legfőbb előnye, hogy viszonylag sok betegnél látunk gyors és látványos tumor regressziót, azonban jelentős hányaduknál sajnos ez csak átmeneti hatásnak bizonyul.

Úgy tűnik, hogy az újonnan kibontakozó immunonkológiai megközelítés kecsegtet talán a legtöbb sikerrel, mely nemcsak a MM esetén, hanem más szolid daganatok, így a prosztaták és a tüdőrák kezelésében is hatékonynak bizonyult az első klinikai vizsgálatokban. 2011-ben bekerült a MM terápiás kelléktárába a citotoxicus T-limfocita asszociált antigén-4 (CTLA-4) gátló ipilimumab, mely a terápiában részesülők viszonylag kis hányadában ad kellő terápiás választ, azonban azok, akiknél ez kifejlődik, általában hosszú, akár évekig tartó tünetmentességet élveznek. Napjainkban várhatóan a klinikai gyakorlat számára is elérhetővé válik két olyan antitest, a nivolumab és a pembrolizumab, mely a programozott sejthalál receptor (PD-1) és annak ligandjait (PD-1L, PD-2L) képes gátolni, ezáltal kikapcsolni azt az önvédelmi fegyvert a tumor sejtek felszínén, amittől az immunrendszer számára támadhatatlanná válnak. Az utóbbi két szernél rendkívül biztatóak a kezdeti tapasztalatok már első vonalbeli kezelésként is.

Az onkológiai kutatások egyik legforrongóbb területe a daganatkezelésben igen fontos szerepet játszó gyógyszertranszport és a génterápia kérdéseinek vizsgálata. Az onkológiai gyógyszerek egy speciális bevitelét megvalósító elektroporáció egy olyan

fizikai eljárás, mely a sejtmembrán elektromos tér hatására bekövetkező, fokozott áteresztőképességét használja fel különböző molekulák, így gyógyszerek vagy DNS-partikulumok sejtbe juttatására (Mir, 2001). Rövid és erős elektromos impulzusok alkalmazása a sejtmembrán áteresztőképességének növelésével megemeli a különböző, a sejthártyán egyébként nem, vagy csak korlátozottan átjutó citotoxikumok hatását, melyek így a sejtekbe jutva jóval aktívabb sejtölő képességgel bírnak (Orlowski, 1988). A fenti eljárás elektrokemoterápia (ECT) néven vált ismertté az irodalomban.

Prognosztikailag és ellátásuk szempontjából is külön csoportot képviselnek azok a MM-os páciensek, akiknél az áttétek a primer tumor helye és az első nyirokrégió közötti bőrön és lágyszövetekben fejlődnek ki. Ezek az ún. *in transit* metastasisok akár évekig is képesek úgy tovaterjedni, hogy közben a betegek életminőségét jelentősen rontják, viszont nem okozzák a páciens halálát. Mivel az ECT alkalmas eljárás a testfelszínen lévő rosszindulatú daganatok hatékony roncsolására, így egyre bővülő indikációs körrel használják a bőrön és a bőr alatt lévő elsődleges és áttéti tumorok palliatív kezelésében (Heller, 1995; Miklavcic, 2014). Az ECT főképpen az *in transit* cutan MM áttétek kezelésében terjedőben van világszerte, mindaddig az újabb, személyre szabott kezelések sem tudták kiszorítani a napi gyakorlatból.

1.3.7 A kiterjedt hámeredetű bőrdaganatok és a Gorlin-Goltz szindróma klinikai jellemzése és kezelési lehetőségei

A nem-melanoma típusú bőrrákok csoportjához számos daganat tartozik, melyek közül gyakorisága miatt számottevő klinikai relevanciával a basalioma (basalsejtes carcinoma, carcinoma basocellulare: BCC), valamint a laphámcarcinoma (SCC) bír. A BCC az emberi szervezet leggyakoribb rosszindulatú daganata, mely minden 3-4. fehérbőrű egyént veszélyeztet. Incidenciája kb. négyszerese a SCC-énak (Lomas, 2012). A BCC klinikai megjelenési formái közül a felszínesen terjedő és a noduláris típus a leggyakoribb, kezelésük egyszerű sebészi kimetszéssel az esetek zömében megoldott. A kisebb méretű, sokszor hegesedésre emlékeztető morpheiform típusú BCC-k is sebészi úton kezelendők, de ilyen esetben már speciális technikát igényel az eltávolításuk. A műtét alatt szövettani vizsgálattal kontrollált Mohs-féle módszer használata a leghatékonyabb ezeknél a problémás tumoroknál (Muller, 2009; Smeets, 2004). A betegek néhány százalékánál, akiknél a daganat mérete vagy lokalizációja miatt műtét nem jön szóba, a radioterápia alternatívát jelenthet a kezelésben. Mivel a kezelt szövetek

sugártoleranciája limitált, így a sugárterápia is dózis korlátokhoz kötött. Olyan betegeknél, akiknél viszont az ivarsejtvonal-beli mutáció okozta daganatképződési hajlam áll a bőrbetegségük hátterében, a sugárkezelés ellenjavallt.

Ebbe a csoportba sorolható az autoszomális dominánsan öröklődő Gorlin-Goltz szindróma, melyben a sonic hedgehog jelösvényben bekövetkező genetikai károsodások – leggyakrabban a 9. kromoszómán elhelyezkedő (9q22.3-9q31) *PTCH1*, ritkábban a *PTCH2* és a *SUFU* tumor szuppresszor gének valamelyikében kialakult mutációk - hozzák létre a változatos klinikai megjelenésű kórképet (GORLIN, 1987; Johnson, 1996; Ljubenovic, 2007; Lu, 2008; Pastorino, 2009; Smyth, 1999; Soufir, 2006).

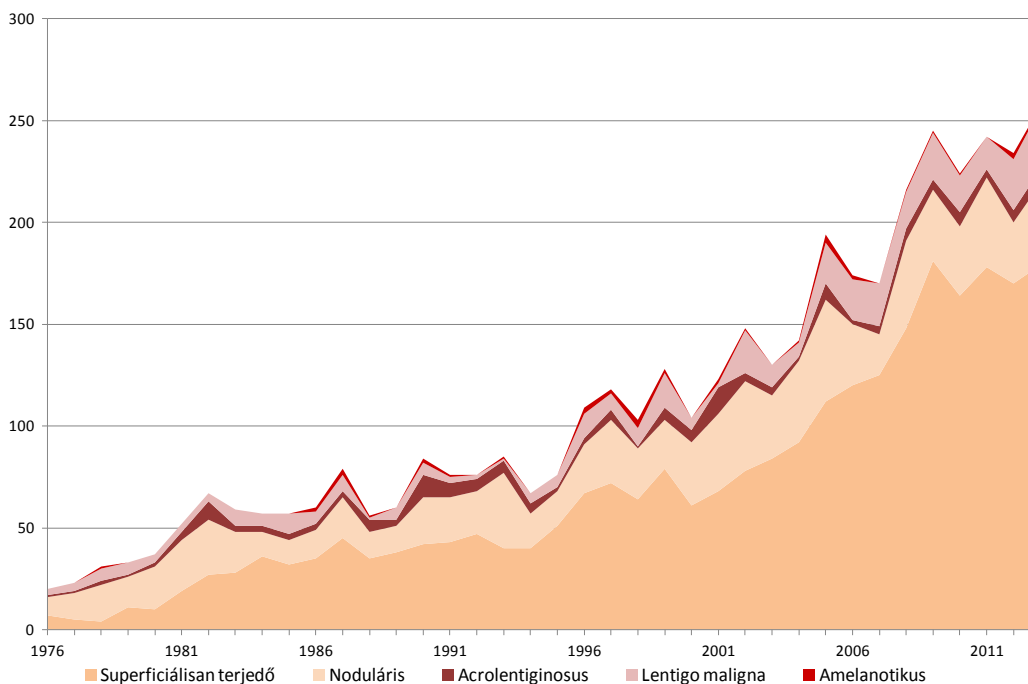
Kimonis és munkatársai javaslata alapján az alábbi 2 major vagy 1 major és 2 minor kritérium fennállása már elegendő ahhoz, hogy az adott betegnél a Gorlin-Goltz szindróma klinikai diagnózist felállíthassuk. Major kritériumoknak tekinthetők a következők: a kettőnél több BCC 20 éves kor előtt; szövettanilag igazolt odontogén keratocysta az állkapocscsontban, 3 vagy annál több tűszúrásszerű behúzódnás a tenyér vagy talp bőrén (ún. "pitting"); falx cerebri meszesedés; bordafejlődési rendellenességek; első fokú rokonságban Gorlin-Goltz szindróma fennállása. A minor kritérium rendszer klinikai besorolásban szereplő elemei az alábbiak: macrocephalia; közepes vagy súlyos hypertelorizmus; veleszületett malformációk (ajak- vagy szájpadasadék, elődomborodó homlok, mellkas deformitások, magasan álló lapockák, syndactylia); egyéb radiológiai abnormalitások (sella turcica alaki deformitásai, csigolya anomáliák, kéz-láb alaki deformitásai); petefészkek fibroma; medulloblastoma. (Kimonis, 1997).

Gorlin- Goltz szindrómában sokszor már fiatal életkorban multiplex BCC-k fejlődnek ki. Az esetek egy részében sebészi kezeléssel uralhatatlan állapotot eredményeznek a testnyílások környékét sem kímélő, roncsoló daganatos fekélyek. Kihívást jelent manapság is ezeknek a problémás pácienseknek a kezelése annak ellenére, hogy ebben az indikációban az utóbbi 2 évben már lehetőség van egy hatékony hedgehog-gátlószer, a vismodegib alkalmazására (Sekulic, 2012). A gyógyszer ugyan viszonylag magas hatékonyságú, mégis a mellékhatásai (pl. ízérzékelési zavar, izomgörcsök, szívritmuszavarok) és az esetek bizonyos százalékában létrejövő szerzett rezisztencia is korlátozottá teszi az alkalmazhatóságát (Dessinioti, 2014).

Az ECT alternatívát jelenthet a nem operálható hámeredetű daganatok kezelésében is.

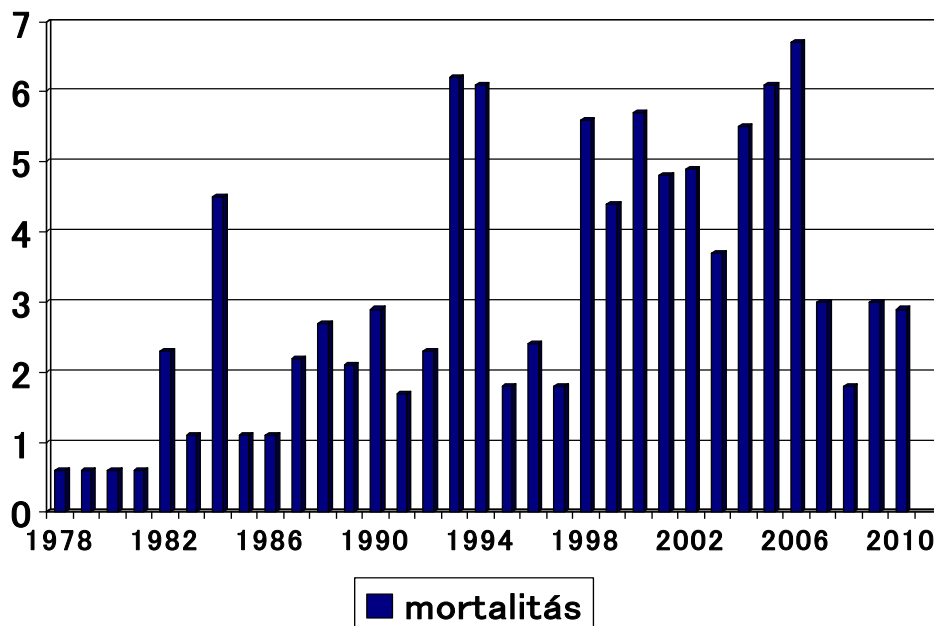
1.4 A munkacsoport kutatási előzményei

Dél-Magyarországon évtizedek óta megfigyelhető, hogy az országos átlagnál jóval magasabb a MM incidenciája és prevalenciája is (Oláh, 1995; Szekeres, 1989). Az évente újonnan diagnosztizált MM-os betegek száma az elmúlt harminc évben nagyjából megötszörözött klinikánkon (7. ábra).



7. ábra MM miatt kezelt betegek száma évenkénti megoszlásban Szegeden különböző szövettani típusok szerint (1976-2013) $n=4593$ (Csányi Ildikó VI. éves orvostanhallgató TDK pályamunka 2014, folyóiratban még nem publikált adat)

Szeged város viszonylatában csak 1978-tól rendelkezünk halálozási adatokkal (ezt megelőző időszakról nincsenek hozzáférhető adataink), melyek azt mutatják, hogy a MM mortalitási rátája is nőtt (8. ábra). A relatíve nagyobb évenkénti eltérés abból adódik, hogy a város lakosságához képest (ami ebben a periódusban 158 158 és 189 484 fő között változott) 2-3 beteg elhalálása is jelentősen befolyásolja az adatokat.



8. ábra A MM okozta mortalitási ráta Szeged város lakosságát illetően 100 000 lakosra vonatkoztatva (1978-2010) a Statisztikai Hivatal évenkénti népességi adataiból és az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika daganatos betegnyilvántartó adatbázisából nyert adatokból kalkulálva (folyóirat publikációban nem közölt adatok)

Elsősorban a fenti epidemiológiai adatok sarkallták munkacsoportunkat annak a kérdésnek a vizsgálatára, hogy – szűkebb környezetünkben, a Dél-Alföldön – vajon milyen környezeti vagy genetikai tényezők befolyásolhatják a MM magas előfordulási gyakoriságát? Korábban, 1991-ben Szekeres Lenke és munkatársai végeztek MM-os betegek családjában szűrővizsgálatokat, hogy felmérjék, milyen gyakori a CAMN előfordulása a családtagok között (Szekeres, 1991). Hazai adatokkal azonban egyáltalán nem rendelkezünk arra vonatkozóan, hogy az egészséges populációban milyen gyakoriak az anyajegyek különböző formái a bőrön.

Mivel a kültakaró mellett az emberi szem van leginkább kitéve a karcinogén ágensként értékelt UV-fénynek, ezért nem véletlenül merült fel bennünk a kérdés, hogy a bőrön lévő anyajegyeken kívül például a szem egyes részeinek pigment eltérései hogyan változnak különböző fenotípusok esetén. Egy korábbi felmérés során munkacsoportunk is azt találta, hogy a CAMN-t hordozó egyéneknél nemcsak a bőr-, hanem az uvea melanoma kockázata is jelentősen megnő (Hammer, 1995). Az uvea melanomásokat tovább vizsgálva megállapítottuk, hogy az anyajegyesség még prognosztikai információt is hordoz: az agresszív viselkedéssel társuló szövettani típusú tumorok aránya lényegesen nagyobb volt az anyajegyességen, mint a CAMN-t nem hordozókon (Toth-Molnar, 2000).

Munkacsoportunkban már évtizedekkel korábban felmerült annak a gondolata, hogy az újszülöttkori icterus terápiájában alkalmazott kékfény-kezelés szintén potenciális kockázati tényező lehet a pigmentált anyajegyek létrejöttében, akár malignus átalakulásuk szempontjából is rizikófaktornak tekinthető. Gondolataink elindításában fontos momentum volt, hogy egy fiatal, évekig kékfény lámpa mellett dolgozó neonatológus kolléganőnél a köpenyujjtól nem fedett, azaz állandóan kékfénynek kitett felkar bőrén lévő CN-ban MM alakult ki. Mivel a kékfény-kezelés során alkalmazott fénysugár elektromágneses spektruma a 430 nm és 490 nm közötti hullámhossz tartományban van, mely a látható fényből a legközelebb esik az UV-A spektrumhoz, ebből következően nem elképzelhetetlen, hogy biológiai hatásaikban is lehet hasonlóság. Kezdetben megpróbáltuk feltérképezni, hogy MM-os betegeink közül azok, akik a kékfény-kezelés bevezetését követően, azaz 1968 után születtek, részesültek-e újszülöttként fényterápiában. Azonban szemben találtuk magunkat azzal a problémával, hogy nem deríthető ki az elérhető orvosi dokumentációból, hogy ki részesült akkoriban közülük kékfény-kezelésben. Így vizsgálataink egy időre megrekedtek. Közel 10 évvel később, csak az ezredforduló után került kutatási érdeklődésünk fókuszába ismételten ez a kérdés. A kékfény-kezelés késői biológiai hatásának vizsgálatát ekkor kezdtük meg; egy jól dokumentált ikeradatbázis felhasználásával nyílt lehetőségünk pontosabb és célzottabb kutatások végzésére. Az ikrek a hasonló genetikai háttér, valamint a neveltetésük során őket ért azonos környezeti behatások miatt optimális csoport az anyajegyek kialakulásának elemzésére, emiatt szorgalmaztuk vizsgálatukat. Szintén lendületet adott a munkához, hogy ebben az időben észleltünk egy újszülöttet, akinek a mellkasán kékfény-kezelés szövődményeként kialakult bullosus dermatitist követően egy veleszületett anyajegy is megváltozott és kiterjedt

junctionalis naevus alakult ki szabályos négyzet alakban a mellkason ott, ahol a fényterápia során leginkább exponálódott a bőr. E szokatlan szövődmény háttérében az újszülöttnél egy átmeneti porphyriára derült fény (az eset közlés alatt áll), azonban megerősítette bennünk a gondolatot, hogy érdemes foglalkozni a kékfény kérdéssel.

Munkacsoportunk évtizedek óta rendszeresen szűrőjellegű vizsgálatokat végez, célul tűzve ki a MM korai felismerését, valamint a magasabb MM kockázati csoportok kiválasztását és gondozásba vételét. Érdekesnek tartottuk elemezni, hogy milyen a helyzet országszerte a hozzánk fordulóknak napozási és szoláriumozási szokásait illetően.

Sok éves hagyománya van szegedi központunkban annak is, hogy az általunk kezelt betegek adatait rendszerezzük és értékeljük. A Szekeres Lenke által 1990-ben alapított első magyar MM computeres adatbázis alapelemeit felhasználva, az elmúlt két évben egy informatikailag és tartalmát tekintve is korszerű bőr-onkológiai regisztert hozott létre az „onkoteam”. Segítségével mind retrospektív, mind prospektív elemzések sor kerülhet a MM prognosztikai faktoraival és kezelésével kapcsolatos, eddig megválaszolatlan kérdések tisztázására. Az adatgyűjtésben és az adatok feltöltésében a munka oroszánrészt egy orvostanhallgatókból álló elhivatott csapat végezte, közülük öten már sikeresen megvédték szakdolgozatukat és ketten aktívan dolgoznak e témakörben irányításom alatt PhD hallgatóként.

Sajnálatos, hogy MM-ban szenvedő betegeink jelentős hányada még manapság is idővel áttétes stádiumba kerül. Mivel az előrehaladott MM kezelése a napjainkban elérhető modern célzott terápia (vemurafenib, dabrafenib, trametinib, imatinib) és az új immunterápiás szerek (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) használata mellett sem mindig hatékony, így minden olyan kezelés, mely legalább a betegek életminőségét javítja, fontos szerepet kap az ellátásban.

2007-ben - Magyarországon elsőként - bevezettük klinikánkon az ECT-t, mely az ún. *in transit* cutan MM metasztázisok kezelésében akkoriban óriási előrelépést jelentett.

A nem operálható hámeredetű bőrtumorok, köztük a basalioma és a spinalioma, a betegek igen nagy száma miatt jelentős terhet ró az onkodermatológiai ellátásra. E betegcsoport ellátásában különösen fontos az új kezelési módok kipróbálása. Ezeknek a betegeknek a kezelésében is nélkülözhetetlen az új módszerek alkalmazása az életminőségük javítása érdekében. Az ECT okozta daganatroncsolás - mint lehetőség - kínálkozott ebben a betegcsoportban történő felhasználásra, melyre világviszonylatban is az úttörők között került sor klinikánkon.

2 CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Az ezredforduló táján célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy régiókban **a fiatalok körében milyen gyakorisággal fordulnak elő a különféle anyajegyek a bőrön.** Ezzel összefüggésben arra is választ kerestünk, hogy milyenek e korosztály napozási és fényvédelmi szokásai és főbb fenotípusos markerei. Később azt vizsgáltuk, hogy a tinédzser generáción túl, milyen százalékban találunk a melanoma hajlamosító tényezőként ismert ún. CAMN-t és más pigmentált bőrléziókat egy szélesebb életkori spektrumot reprezentáló **egészséges dolgozói csoportban.**

2.2. Azt is terveztük felmérni, hogy **CAMN miatt gondozott betegeinknél vajon gyakoribbak-e a szemben lévő pigment eltérések?**

2.3. A fenti vizsgálatokban elemezni kívántuk az **újszülöttkori kékfény-kezelés és az anyajegyek számának esetleges összefüggését is.**

2.4.1. Annak értékelésére, hogy a kékfény milyen mértékben befolyásolja az anyajegyek kialakulását a bőrön és a szemben, újszülöttkorukban kékfénnyel kezelt és nem kezelt ikerpárokat terveztünk vizsgálni és összehasonlítani festékes bőrelváltozásaik és szemészeti pigment eltéréseik számát. Ehhez a munkához megbízható perinatális dokumentációval rendelkező vizsgálati csoportot kerestünk. Az ikrek felleléséhez a SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján működő neonatológiai munkacsoport által gondozott **ikeradatbázist** használtuk fel.

2.4.2. Az ikervizsgálatainkban az **anyajegyek kifejlődésének vonatkozásában** nemcsak az újszülöttkori kékfény-kezelés, hanem más **környezeti faktorok**, így a napfény szerepének elemzését is célul tűztük ki.

2.4.3. Ikervizsgálataink során azt is vizsgálni kívántuk, hogy **van-e szerepe a festékes bőrdaganatok genetikai hajlamosító tényezőjeként jól ismert *MC1R* gén polimorfizmusainak a kékfény okozta késői mellékhatások kialakulásában?** A genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának további elemzésében vizsgálni kívántuk az ikrek között a ***HAL* gén I439V** polimorfizmusát, melyről ismert, hogy UV-fénnyel együtt nem-melanoma típusú bőrrákokra hajlamosít.

2.5. Arra a kérdésre is választ kerestünk, hogy milyen típusú **CDKN2A gén ivarsejtvonal-beli mutációk** jellemzőek a gondozásunk alatt álló CAMN-ban szenvedő MM-os betegeknél és családtagjaiknál?

2.6. Az anyajegyek rosszindulatú átalakulását elősegítő faktorok feltárása a prevenció szempontjából fontos tényező. Az utóbbi években világszerte népszerűvé vált az esztétikai bőrvarrás és e divathullám hazánkat is elérte. Fontosnak tartottuk elemezni, hogy vajon a **MM szempontjából az esztétikai tattoo jelenthet-e kockázatot?**

2.7. Idén tizedik alkalommal szerveztük meg az évenkénti Országos Melanoma Napot. A rendezvény széleskörű felvilágosító értékén túl ilyenkor arra is lehetőség van, hogy a lakosság bőrgyógyászati tanácsadásra jelentkezzen. 2009-ben és 2010-ben az EuroMelanoma szűrésre jelentkezők körében a **bőrdaganatok kialakulása szempontjából releváns életmódi tényezőkre** vonatkozó - európai szinten standardizált - kérésekre adott válaszok eredményeit terveztük értékelni a résztvevő országokkal közösen.

2.8. Nem utolsó sorban arra is kíváncsiak voltunk, hogy az évtizedes kitartó **prevenciós aktivitásunk eredménye** valamilyen módon **lemérhető-e** az újonnan diagnosztizált **MM-os betegek legfontosabb prognosztikai faktorainak változásában** az elmúlt 30 év alatt Szeged városában?

2.9. A multiplex, ún. „*in transit*” azaz a primer tumor és az első nyirokrégió közötti bőrterületen kialakult, elsősorban a betegek életminősége szempontjából kritikus bőráttétek kezelése az egyik nagy kihívás a metasztatizáló MM kezelésében. A cutan metastasisokban szenvedő **MM-os betegek elektrokemoterápiás (ECT) kezelésével elért eredmények értékelését** is célul tűztük ki.

2.10. Vizsgálni kívántuk az **ECT** hatását nem operálható, más módon nem kezelhető egyéb bőrdaganatoknál, így a **Gorlin-Goltz szindrómában** szenvedő betegek körében is.

3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Epidemiológiai vizsgálatok tinédzserek és felnőttek körében

Epidemiológiai adatainkból felismerve a MM primer prevenció fontosságát, 2001-től széleskörű szisztematikus felvilágosító programokat szerveztünk Szegeden. Kezdetben főleg a média adta lehetőségeket használtuk ki, majd később az uszodákba, strandokra vonultunk fel sátrakkal és a legnaposabb hétfvégéken egyéni anyajegy tanácsadással hívtuk fel a strandolók figyelmét a bőrdaganatok ismérveire és a prevenció legfontosabb elemeire.

Ezek sikere nyomán elindítottunk egy széleskörű felvilágosító kampányt a szegedi gimnáziumokban. Az edukációs aktivitáshoz csatlakozó bőrgyógyászati szűrőjellegű vizsgálatok igénye is felmerült a gimnáziumok részéről. Ebből kerekedett az a nagyszabású felmérés a tinédzserek körében, mely alapját képezte számos további alkalmazott tudományos kutatásunknak.

A Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottságának engedélyét követően, elkezdődött a felvilágosítások során, az önkéntesen résztvevő diákok körében a részletes bőrszűrés és egy kérdőíves felmérés.

Ezzel párhuzamosan munkahelyi szervezett egészségnevelő programok keretében felnőttek bőrgyógyászati szűrővizsgálatára is sor került, ahonnan szintén alkalmunk volt adatot meríteni.

3.1.1 Bőrgyógyászati szűrővizsgálatok tinédzsereken

A vizsgálatok során a nemi szervek és a hajas fejbőr kivételével a teljes bőrfelszín megtekintésre került. A jellegzetes klinikai megjelenésű pigmentált bőrelváltozások: a szeplő, lentigo, CMN, CN és a CAMN jelenléte, illetve száma került rögzítésre. A szám tekintetében 4 kategóriát hoztunk létre: nincs, <10, 10-100 és <100. CN-ok és a szeplő vonatkozásában csak két kategóriát – nincs/ jelen van - használtunk.

A léziók számának meghatározására English és munkatársai által leírt standardizált nemzetközi protokollt vettük alapul (English, 1990). Az anyajegyek altípusait jellegzetes klinikai megjelenésük alapján különítettük el. A vizsgálatokban két dermatológus mellett két olyan jól képzett orvostanhallgató is részt vett, akik a graduális bőrgyógyászati képzésen kívül fél éves speciális dermato-onkológiai tréningen estek át, és ez alatt az idő alatt az általam vezetett bőrgyógyászati onkológiai ambulancián, az ún. CAMN szindrómában és a MM-ban szenvedő egyének gondozására dedikált rendeléseken

dolgoztak. A vizsgálatot megelőzően 30 önkéntesen validáltuk az anyajegyeket vizsgáló és számláló procedúrát. Friedman ANOVA teszttel értékeltük a vélemények egyezőségét, mely kiválónak bizonyult ($p=0.922$). Ezt követően indítottuk el a felmérést az iskolákban. Minden olyan esetben, ahol felmerült a CAMN lehetősége, a páciens magam is ellenőriztem.

A bőrvizsgálatkor a szem- és hajszín is rögzítésre került. A szemszínt három kategóriába soroltuk: 1= sötét/barna 2= átmeneti/ világos vagy mogyoróbarna, 3=kék, zöld, szürke. A hajszín esetén 4 csoportot különítettünk el: 1=fekete, 2=barna, 3= szőke, 4=vörös.

Vizsgálatainkhoz Szeged két gimnáziumában 1320 tinédzser korú tanuló (14 és 18 év között, 614 fiú, átlagos életkor 16,28 év és 706 leány, átlagos életkor 16,25 év) bőrgyógyászati szakvizsgálata során szerzett adatainkat használtuk fel. A résztvevő diákok közül 747-en szüleik segítségével egy kérdőívet is kitöltöttek, melynek segítségével arra kerestünk választ, hogy a pigmentált bőrelváltozások, illetve az anyajegyek kialakulásában szerepet játszó egyes fenotípusos jellegek, környezeti és egyéb tényezők között milyen összefüggés áll fenn.

3.1.2 Kérdőíves felmérés

Az iskolában történt bőrgyógyászati vizsgálatot követően a résztvevők egy kérdőívet kaptak és azt kértük tőlük, hogy szüleik segítségével adjanak választ a feltett kérdésekre.

A szűrésben résztvevők bőrének fényre adott reakcióját a Fitzpatrick-féle séma alapján értékeltük I-IV-ig, aszerint, hogy mit válaszoltak arra a kérdésre, hogy „nyár elején, délidőben, 30 perc napon való tartózkodást követően, hogyan reagál a bőrük a fényre”. I. típusúnak azt vettük, aki „mindig leég és sohasem barnul le” kategóriát jelölte be, II. bőrtípusúként azokat értékeltük, akik azt válaszolták, hogy „mindig leégnek, de néha barnulnak is”, míg a „néha leég, de főleg barnul” típust a III-as kategóriába, a „sosem leégő, mindig jól barnuló” bőrtípust pedig a IV. kategóriába soroltuk. Tájékozódunk a kérdőív segítségével a szoláriumozási szokásaikról (soha, ritkán, rendszeresen) valamint rákérdeztünk arra is, hogy használnak-e fényvédőkrémet napozás vagy egyéb napon tartózkodás során.

Rögzítésre kerültek arról is adatok, hogy a megkérdezettek szenvedtek-e súlyos, hólyagos napégést kisgyermekként (soha, 1-5, és 5-nél több kategóriába soroltuk a napégésekről szóló anamnézist).

Megkérdeztük a résztvevőktől azt is, hogy mennyi időt töltenek nyáron a szabadban. Három csoportba soroltuk a napon töltött időt: 1-2, 2-4 és 4 óránál több kategóriát alkottunk a válaszok alapján.

Végül a kérdőívben olyan kérdéseket is feltettünk, melynek segítségével felmértük a bőrdaganatokra és azok kockázati tényezőire vonatkozó ismereteiket. Megkérdeztük azt is, hogy hányan vizsgálják rendszeresen önmagukon az anyajegyeket és hányan járnak közülük ilyen célból bőrgyógyászati ellenőrzésekre.

3.1.3 Epidemiológiai vizsgálatok felnőtteken

Munkahelyi szűrővizsgálaton 618 önkéntesen jelentkező (312 férfi, 306 nő, átlagos életkor 41,6 év) egyén bőrén látható különböző típusú festékes bőrelváltozások (lentigo, CMN, CAMN) számát rögzítettük. A megvizsgált dolgozók közel fele munkája nagy részét a szabadban, míg a másik fele irodában végezte. Összesítettük a festékes léziókat és vizsgáltuk a MM szempontjából legfontosabb CAMN előfordulásának arányát. A léziók jellemzéséhez és az anyajegyek számlálásához – hasonlóan a tinédzser vizsgálatokhoz – a korábbiakban már említett English-féle nemzetközi protokollt használtuk (English, 1990). A felnőtteknél semmiféle kórtörténeti adat felvételére nem került sor és kérdőívet sem töltöttek ki.

3.2 A klinikailag atípusos melanocytás naevus szindróma és a szemészeti anyajegyek

152 CAMNS-ban szenvedő (85 nő és 67 férfi, átlagos életkoruk 42,5 év) páciensnél végeztük el a szemészeti szűrést. Kontroll csoportként 142 azonos bőrtípusú és azonos nemű (77 nő és 65 férfi, átlagos életkoruk 44,2 év) egyént választottunk, akinek nem volt atípusos anyajegy a bőrén.

3.2.1 Standardizált szemészeti vizsgálat

A szemészeti vizsgálat során egy szemész szakorvos pupilla tágítás nélkül réslámpa-biomikroszkóp segítségével átvizsgálta a szem elülső részét és applanációs szemnyomás mérés is történt. Ezt követően kitágított pupillával a szemfenék komplett indirekt ophthalmoscopos megtekintésére is sor került.

Standardizált státuszlapon rögzítésre került a szivárványhártya (iris) színe, az esetleges kötőhártya naevus megléte és elhelyezkedése, az iris-lap szeplők száma és

eloszlása (egy irisen belül több mint 5, külön kategóriát képviselt) az iris és a choroidea anyajegyei és mindenféle egyéb pigmentációs rendellenesség is. A szemészeti pigmentált léziók elkülönítő leírásában a Shields-féle klasszifikációt alkalmaztuk (Shields, 1983).

3.3 Újszülöttkori kékfény-kezelés és az anyajegyek számának összefüggése

Iskolaszűréseink kapcsán a kérdőív olyan kérdéseket is tartalmazott, melyek a diákok újszülöttkori anamnézisére, így a koraszülöttségre, neonatális icterusra, és annak kékfény-kezelésére vonatkoztak. Az adatok értékelésekor korrelációt kerestünk az anyajegyek száma és a kékfény-kezelés között. 747 diáktól kaptunk vissza a kérdőívben olyan adatokat, mely a születéskori kórtörténetükre vonatkozott.

Mivel a munkahelyi szűrések kapcsán nem volt adatunk arra vonatkozóan, hogy ki kapott és ki nem kékfényt újszülöttként - abból kiindulva, hogy e terápia bevezetésére Magyarországon 1968-ban került sor - így ebben a csoportban azt hasonlítottuk össze, hogy az 1968 előtt és után születettek között látunk-e eltérést az anyajegyek előfordulásában.

3.4 Ikervizsgálatok

Az ikervizsgálatokat 2008-ban kezdtük el. Összesen 172 kettes és 4 hármas iker bevonására került sor 2010 novemberéig. 2 év alatt 61 egypetjű (28 lány és 33 fiú ikerpár), 44 kétpetjű lány, 41 kétpetjű fiú és 26 különböző nemű ikerpár bőrét vizsgáltunk meg. A fenti teljes ikervizsgálat adatainak értékelése közlés alatt van. A disszertációban csak a megjelent publikációkban szereplő 58 kettes és egy hármas ikerpár adatát ismertetem. Szemészeti felmérésre 49 egypetjű (24 lány és 25 fiú pár), 93 kétpetjű (38 lány, 36 fiú és 19 különemű) ikerpár és 3 kétpetjű hármas iker esetén került sor. Közülük 113 egyén szemészeti vizsgálati eredményei kerültek publikálásra, így a jelen munkában szintén csak ezeket foglaltam össze.

3.4.1 A kékfény-kezelés szerepének vizsgálata monozigóta ikreken (pilot study)

Az első pilot vizsgálatunkba olyan 11 egypetjű ikerpárt válogattunk be, akiknél az egyik fél kapott sárgaság miatt újszülöttként kékfény-kezelést, a másik pedig nem részesült ilyen beavatkozásban. Ebben a csoportban csupán a fényterápia és a bőrön lévő festéksejtes anyajegyek összefüggésének elemzésére fókuszáltunk.

3.4.2 Kiterjesztett ikervizsgálat a kékfény-kezelés, egyéb környezeti faktorok és a genetikai háttér összefüggéseinek tanulmányozására

Mivel a fenti pilot vizsgálatban az CAMN kialakulása és a kékfény-kezelés között szignifikáns összefüggést találtunk, emiatt további felméréseinkben nagyobb ikerpopulációban kívántuk értékelni a neonatális fényterápia késői mellékhatásait. Ennek kapcsán 58 kettes és 1 hármas ikerpár bőrgyógyászati és szemészeti vizsgálatára került sor, valamint ugyanezen egyének szájnyalkahártyájából kaparékvtétel történt és a genomi DNS izolálása.

3.4.2.1 Standardizált bőrgyógyászati anyajegyvizsgálat

A bőrgyógyászati vizsgálat lépései megegyeztek 3.1.1. alfejezetben leírtakkal. Ebben az esetsorozatban a különböző típusú anyajegyeket – CMN, CAMN, CN, kék naevus, Spitz naevus, Halo naevus, naevus spilus, lentigo simplex, cafe-au-lait foltok - külön-külön egyesével megszámloltuk és azt is rögzítettük a státuszban, hogy az adott egyének vannak-e szeplői.

3.4.2.2 Standardizált szemészeti vizsgálat

A szemészeti vizsgálat a 3.2.1. alfejezetben leírtak szerint, standardizáltan történt. Természetesen kizárásra került az értékelésből minden olyan állapot, mely a töröközegek átlátszóságát befolyásolja, valamint az iris heterochromia, anamnesztikus uveitis, szemsérülés, iris neovascularisatio, proszttaglandin tartalmú szemcseppek használata, továbbá az ismerten szemészeti anyajegy kialakulására hajlamosító állapotok, mint például az ocularis vagy oculodermalis melanocytosis és neurofibromatosis is. Megjegyzendő, hogy a vizsgálat során sem a szemész, sem a bőrgyógyász szakorvos előtt nem volt ismert, hogy a vizsgálatban résztvevők közül ki részesült újszülöttként fényterápiában.

3.5 Genetikai vizsgálatok

3.5.1 A klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómában és melanoma malignumban szenvedő betegek és családtagjaik CDKN2A mutációinak vizsgálata

Genetikai vizsgálatainkban elsősorban a CAMN szindrómás betegek közül is a többszörös primer MM-ban, illetve a familiáris halmozódást mutató MM-ban szenvedő betegeknél és családtagjaiknál a MM-ra hajlamosító ivarsejtvonal-béli *CDKN2A* génmutációk és *MC1R* génpolimorfizmusok analizésére fókuszáltunk.

Mindezt figyelembe véve zömmel azoknak a pácienseknek a hozzájárulását kértük a genetikai elemzéshez, akiknél a daganatos betegség fiatal korban kezdődött, esetleg ritkább lokalizációban (pl. uvea, occult primer MM) alakult ki, másrészt egyéb tumor társulása, illetve többszörös primer MM és/ vagy familiáris halmozódás vetette fel a genetikai predispozíció lehetőségét. A több ezer gondozott MM-ban szenvedő betegünk közül azokat is beválogattuk, akiknél a szokatlan kórlefolyás vagy eltérő fenotípusos sajátosságok sugallták a genetikai eltérést (pl. nagyon kifejezett fényérzékenység). Természetesen nem került sor genetikai vizsgálatra azoknál, akik nem járultak hozzá.

3.5.2 DNS izolálás és mutáció analízis

A genetikai vizsgálatok elvégzéséhez szükséges vérvételre (2 ml vénás vér) vagy szájnnyálkahártya kaparékvtételre a vizsgált egyének - illetve 18 év alattiaknál szüleik - írásos beleegyezését követően került sor.

A SZTE ÁOK Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatásaitikai Bizottsága előzetesen engedélyezte a vizsgálatokat.

A genomi DNS izolálását és a *CDKN2A*-gén teljes hosszára kiterjedő szekvenálását a Széll Márta által vezetett molekuláris diagnosztikai laboratóriumban, vele közös PhD hallgatónk, Balogh Klára végezte.

3.5.3 Intronális mutáció funkcionális vizsgálata *in vitro* minigén módszerrel

Egy ritka intronális IVS1+37 G/C *CDKN2A* génhiba funkcionális vizsgálata céljából HeLa sejteket transzfektáltunk az általunk létrehozott, egyrészt a vad típusú, másrészt IVS1+37 G/C *CDKN2A* mutáns szakaszát tartalmazó minigénekkkel, majd 24 órás tenyésztést követően totál teljes ribonukleinsavat (RNS) izoláltunk a sejtekből. A reverz transzkripcióval előállított, a vad típusú és a mutáns allélt hordozó minigének produktumaként létrejött mRNS-t összehasonlító polimeráz láncreakció (PCR) vizsgálattal analizáltuk (lásd eredmények fejezet 18. ábra a,b része).

3.5.4 *MC1R* génpolimorfizmusok és a *HAL* gén I439V polimorfizmusának vizsgálata ikerpárokon

A szájnnyálkahártya kaparékból izolált genomi DNS-ből egy, a korábban vitiligos betegek vizsgálata során beállított *MC1R* gén polimorfizmusok meghatározására használt - a gén teljes hosszára kiterjedő szekvenálását jelentő - metodikát alkalmaztuk (Széll,

2008). A *HAL* gén I439V polimorfizmusának vizsgálatára Welsh és munkatársainak módszerét vettük át (Welsh, 2008).

3.6 Az esztétikai tetoválás és a festékes bőrdaganatok összefüggése

Az ezredfordulótól számítva egyre népszerűbbé vált hazánkban is az esztétikai célú tetoválás elsősorban a fiatalok körében, de az idősebb korosztályból is többen hódolnak e divatnak. 2010-ben figyeltünk fel arra, hogy a bőrvarrásokhoz használt festékek nyirokcsomókba vándorlása megnehezíti a MM-os betegeknél az őrszemnyirokcsomó szövettani értékelését. Felmerült, hogy a festékek mechanikus implantációja a bőr rétegeibe akár provokálhatja is az anyajegyek változását, mi több, malignus transzformációját. Egy év alatt három betegünkénél volt feltételezhető a kapcsolat az MM kialakulása, illetve az anyajegy megváltozása és a korábbi tetoválás között. Az esetek kapcsán szerzett tapasztalatainkat foglaltuk össze az ehhez kapcsolódó szegényes irodalom tükrében.

3.7 Bőrgyógyászati tanácsadásra jelentkező önkéntesek napozási szokásainak és bőrdaganatokra vonatkozó kockázati tényezőinek felmérése

Az Országos Melanoma nap keretében 2009 és 2010-ben 4756-an vettek részt anyajegy tanácsadáson országszerte. Az önkéntesen jelentkezők anonim módon, standardizált kérdésekre válaszoltak, mielőtt a bőrgyógyász kollégák egyénre szabott tanácsadásán megjelentek. A disszertációban a résztvevők demográfia adatait, iskolai végzettségét, bőrdaganatra vonatkozó kockázati tényezőit, fenotípusos jellemzőit, napozási valamint fényvédelmi szokásairól szóló adataikat összegzem.

3.8 Szegeden élő melanoma malignumos betegek prognosztikai faktorainak változása

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika bőr-onkológiai regiszterből nyert adatokból kiderült, hogy 1979. január 1. és 2008. december 31. között szövettani vizsgálattal 599 szegedi lakosnál diagnosztizáltunk MM-ot. A betegek közül 275 volt férfi és 324 nő. A primer tumorok hisztológiai leleteiből azokat a legfontosabb prognosztikai faktorokat emeltük ki és értékeltük, melyek ismereteink szerint a legrelevánsabbak a diagnózis időben történt felismerésére vonatkozóan: így a primer tumor Breslow szerinti vastagságát, Clark szerinti inváziós mélységét, valamint a daganat lokalizációját és

szöveti altípusát vizsgáltuk. 5 évenként összesítve, hat csoportba gyűjtöttük össze a harminc év alatt kezelt betegek adatait és hasonlítottuk össze.

3.9 Az elektrokemoterápia alkalmazása melanoma malignum bőráttekben

2007 szeptembere és 2009 júniusa között 9 beteg (7 nő és 2 férfi) részesült ECT-ban klinikánkon. A betegek kiválasztásánál és a beavatkozás során a 2006-ban megjelent European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy (ESOPE) standardot követtük (Marty, 2006). A betegek a beavatkozást megelőzően az érvényben lévő magyar irányelvnek megfelelő terápiában részesültek, és az ECT-s beavatkozást az onkoteam olyan esetben tette megfontolás tárgyává, amikor a betegség a szokványos kezeléseket követően is előrehaladt. Az összes beteg megfelelő tájékoztatás és felvilágosítás után írásbeli beleegyezését adta a beavatkozáshoz, természetesen az egyedi Országos Gyógyszerészeti Intézetben történt engedélyezést követően.

A kezelt betegek klinikai jellemzőit az I. táblázatban foglaltuk össze.

I. Táblázat Az ECT-vel kezelt MM-ban szenvedő betegek klinikai jellemzői

Életkor (év)		55-83
Átlagos életkor (év)		74
Nem	Férfi	2
	Nő	7
Alkalmazott terápia	Sebészi/blokkdissectio	7
	Kemoterápia	5
	Immunterápia (interferon α)	2
	Irradiáció	8
	Metastasectomia	6
Metasztázisok lokalizációja	Törzs	1
	Végtag	6
Primer tumor kiindulási helye	Törzs	1
	Végtag	6
Primer tumor vastagsága		1,5-4,8 mm
Átlagos tumorvastagság		3,0 mm
Diagnózistól eltelt idő (év)		2-20

A betegek kiválasztásakor fontos szempont volt, hogy várható élettartamuk meghaladja a 3 hónapot, és jól mérhető bőr vagy bőralatti áttétük legyen (méret: 0,5 – 5,6 cm /átlag:1,47cm/). A beavatkozást megelőzően legalább 2 héttel más onkológiai kezelést nem kaphattak, a Karnofsky indexük meg kellett meghaladja a 70%-t. A kielégítő hematológiai paraméterek és jó vesefunkció szintén az alkalmassági feltételek közé tartozott. Az ECT ellenjavallt volt azoknál a pácienseknél, akik belső szervi áttétben szenvedtek, vagy ismerten allergiások voltak bleomycinre / cysplatinra, illetve 400 000 IU/m²-nél nagyobb dózisban kaptak korábban bleomycint. Középsúlyos/súlyos perifériás neuropathia, abnormális alvadási paraméterek (INR> 1,5, thrombocytaszám <70 000/mm³), krónikus vesebetegség, súlyos szívritmus zavar, pacemaker, epilepszia, terhesség vagy szoptatás, mind kizáró kritériumként szerepelt. Az áttétek számát, elhelyezkedését és méretét figyelembe véve határoztuk meg az ESOPE protokollhoz igazodva az ECT-s beavatkozások részleteit (Marty, 2006).

Betegeinknél - tekintettel az áttétek zömmel nagyobb méretére, kiterjedt lokalizációjára és számára, valamint a hegesedést okozó korábbi sugárkezelésekre - a beavatkozásokat minden esetben általános érzéstelenítésben, intravénásan adagolt, 15 mg/m² dózisú bleomycinnel végeztük.

A kiválasztott pácienseket kórházi körülmények között fekvőbetegként kezeltük. Mind a kezelés előtt, mind a követés során részletes fotódokumentáció történt.

A beavatkozásokhoz a kisebb léziók (<1 cm) kezelésére a parallel (II. típus) elrendezésű, míg a nagyobb áttéteknél (>1 cm) a hexagonális (III. típus) tű elektródákat használtuk. Az elektromos impulzusok leadása a kemoterápiás szerek farmakokinetikai csúcán, a bleomycin beadását követően a 8.-28. percben történt, mely optimálisnak tekinthető a szer vérszintjét tekintve. A tumor méretétől függően - ha az áttét nagyobb volt, mint az elektródák közötti távolság- az elektromos impulzusokat ismételtük az elektródák többszörös pozícionálásával. A párhuzamosan vagy hexagonálisan elrendezett tűelektródákkal, 1000 V/cm amplitúdóval, 5000 Hz-es frekvenciával 8 elektromos impulzust adtunk le 100 microsecundum alatt. A beavatkozások elvégzéséhez minden esetben a Cliniporator TM eszköz (IGEA Ltd, Modena, Italy) használatára került sor. Az átlagos műtéti idő fél óra (10- 42 perc) volt. A betegeket kezdetben 2 hetente, majd havonta, később 2 havonta ellenőriztük és fényképes dokumentációt készítettünk az eredmények rögzítésére. Az áttétek nagyságát az egymásra merőleges két legnagyobb átmérő figyelembe vételével a $V=ab^2 \pi/6$ képlet alapján számítottuk ki. Az eredmények

értékelésére a World Health Organization (WHO) által meghatározott kritériumrendszert használtuk, komplett választ (CR), részleges regressziót (PR), stabil betegséget (SD) és progressziót (PD) különítettünk el a mért értékek alapján (WHO, 1997).

3.10 Az elektrokemoterápia alkalmazása Gorlin-Goltz szindrómában

A 2009 júniusa és 2011 januárja között eltelt időben 3 Gorlin-Goltz szindrómában szenvedő betegnél (1 nő és 2 férfi) végeztünk ECT-t. A betegeknek a diagnózis felállítására a klinikai adatok (fiatalkorban jelentkező nagyszámú basalioma) és radiológiai vizsgálatok eredményei alapján került sor. Genetikai vizsgálatok nem történtek az ECT elvégzéséig. A beavatkozás technikailag a fentiekben, a MM bőráttek kezelése során ismertetett módon, az ESOPÉ standardok szerint történt (Marty, 2006). A kisméretű, bőr szintjéből előemelkedő daganatoknál lapoelektrodát (I. típus), míg a morpheiphorm jellegű basaliomáknál párhuzamos (II. típus) vagy hexagonális elrendezésű (III típus) tüeelektrodákat alkalmaztunk. Azoknál a betegeknek, akinél nem találtunk a kezelést követően kielégítő regressziót, illetve a nagyszámú daganat miatt egy ülésben nem kerülhetett sor az összes elváltozás kezelésére (a bleomycin intravénás beadását követő 2-28 perces „időablakban” nem volt kivitelezhető a beavatkozás), 2 havonta megismételtük az ECT-t. A beavatkozásokat követő ellenőrző vizsgálatokra az első hónapban 2 hetente, majd fél éven keresztül havonta került sor. Az eredmények értékelésére a fentiekben már ismertetett WHO kritériumrendszert alkalmaztuk (WHO, 1997).

A teljes regresszió mikroszkópos igazolására 2 kezelt területről szövettani vizsgálatra mintát is vettünk.

3.11 Statisztikai módszerek

A különböző problémák értékelésére az adott kérdésnek megfelelő statisztikai próbát végeztük el. Az eredmények fejezetben az ismertetett adatokra vonatkozó statisztikai tesztekre az adott helyen utalunk. Általánosságban elmondható, hogy a vizsgálatok egy részénél, főleg a klinikai jellegű munkáknál (pl. szegedi MM-os betegek demográfiai és szövettani adatai) nagyrészt leíró statisztika történt, míg a festékes léziók prevalenciájának és a fenotípusos jeleknek, a napfényártalomnak, kékfény-kezelésnek és egyéb változóknak az elemzésekor főleg Pearson- χ^2 próba, nem-paraméteres Kruskal-Wallis teszt, Wilcoxon próba, Spearman rank korrelációs teszt, multivariációs és lineáris regresszió analízis végzésére, valamint esélyhányados meghatározására került sor.

4 EREDMÉNYEK

4.1 Epidemiológiai vizsgálatok

4.1.1 Tinédzserszűrés

Összesen 1320 gimnazista résztvevő vizsgálatára került sor. 905 kérdőív érkezett vissza kitöltve, így az adatok nagyrészt az utóbbi vizsgálati csoport adatainak elemzésére szorítkoznak.

II. Táblázat **Konstitucionális tényezők, nem és a napfény-expozíció összefüggése a szeplőkkel 905 tinédzser adatai alapján**

		Szeplők	
		Van	Nincs
Nem	Férfi	61	323
	Nő	110	411
	P-érték	0,0471 *	
	OR	1,417 (1,004;2,001)	
Hajszín (n = 898)	Fekete	10	34
	Barna	119	586
	Szőke	35	114
	P-érték	0,262**	
Szemszín	Barna	73	367
	Átmeneti	21	92
	Kék/zöld/szürke	77	275
	P-érték	0,06**	
Bőrtípus a fényérzékenység alapján	I–II	131	423
	III–IV	40	311
	P-érték	0,0001*	
	OR	2,408 (1,641;3,532)	
Súlyos napégés a kórtörténetben	Nincs	131	653
	Van	40	81
	P-érték	0,00002*	
	OR	2,462 (1,613;3,757)	
Szolárium használat	Soha	148	630
	Igen	23	104
	P-érték	0,8063*	
Szabadban töltött idő nyáron (óra)	1–2	12	52
	2–4	69	274
	> 4	90	408
	P-érték	0,587**	

(*: Pearson χ^2 . **: χ^2 lineáris trend vizsgálat.)

A tinédzserek ötöde szeplős, köztük több a lány (905 egyén adatai alapján)

Az 1320 megvizsgált résztvevő egyötödében (20%) találtunk szeplőket a bőrön, mely a lányokon gyakoribb volt, mint a fiúkon. A 905 kérdőívet is kitöltő tinédzser adatát vettük alapul a továbbiakban a szeplősség és az alkati jegyek valamint a fényexpozíció összefüggésének elemzésében. A szeplősséget a bőrtípus és a súlyos napégés befolyásolta (II. táblázat).

Ritka ugyan a veleszületett anyajegy (CN) a tinédzserek bőrén, de többször látjuk őket fiúkon, mint lányokon és a sötétebb szemszínűek is gyakrabban érintettek

Az 1320 vizsgált tinédzser közül 6,21%-ban találtunk CN-t. Közülük több fiú bőrén volt CN (8,6%), mint lányén (5,8%). A szemszín vonatkozásában úgy tűnt, hogy minél sötétebb a szemszín, annál gyakoribb a CN: a sötét/barna szeműek 8,18%-a, az átmeneti szemszínűek 7,08%-a, míg a világos szeműek 5,4%-a született anyajegggyel. Ugyanez a tendencia nem látszik a hajszínnel kapcsolatosan: a barna hajúak 7,66%-ban, míg a feketék és szőkék csaknem azonos arányban 4,7 és 4,55%-ban voltak anyajegyget hordozók újszülöttként. Statisztikailag viszont nem volt szignifikáns kapcsolat a nem, a haj- és szemszín, illetve a CN vonatkozásában a kérdőívet is kitöltő 905 résztvevő adatainak elemzése tükrében (III. táblázat)

III. Táblázat **Veleszületett anyajegy (CN) és a konstitucionális tényezők, nem, valamint a napfény-expozíció összefüggése 905 tinédzser adatai alapján**

		CN	
		Van	Nincs
Nem	Férfi	33	351
	Nő	30	491
	<i>P</i> -érték	0,0976*	
Hajszín (n = 898)	Fekete	2	42
	Barna	54	651
	Szőke	7	142
	<i>P</i> -érték	0,491**	
Szemszín	Barna	36	404
	Átmeneti	8	105
	Kék/zöld/szürke	19	333
	<i>P</i> -érték	0,127**	
Bőrtípus fényérzékenység alapján	I–II	37	517
	III–IV	26	325
	<i>P</i> -érték	0,674*	

(*: Pearson χ^2 . **: χ^2 lineáris trend vizsgálat)

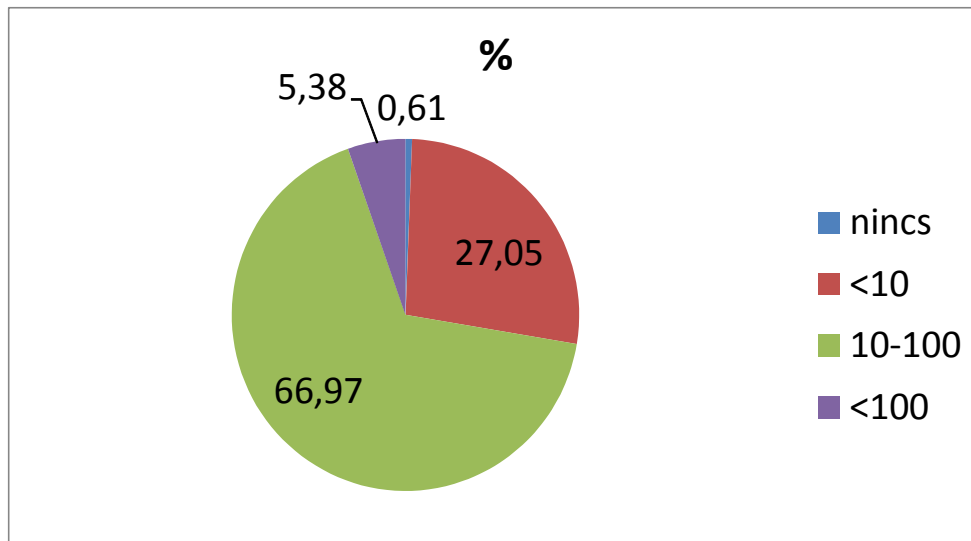
A gimnazisták kétharmadának van szerzett CMN a bőrén, mely a világos szemű, napfényre érzékeny bőrtípusú fiúknál a legjellemzőbb

A vizsgáltak kétharmadánál találtunk CMN-t a bőrön (9. ábra). Elsősorban a fiúkon volt nagyobb arányban és a világosabb szeműekben, valamint az I-II. bőrtípusúaknál a CMN, azonban a napégés, szoláriumozás, napon töltött idő nem mutatott szignifikáns összefüggést az anyajegyek számával ezen a csoporton belül (IV. táblázat).

IV. Táblázat A közönséges naevusok (CMN) prevalenciájának összefüggése a konstitucionális tényezőkkel, nemmel, valamint a napfény-expozícióval 905 tinédzser adata alapján

		CMN			
		N = 0	< 10	10–100	> 100
Nem	Férfi	2	77	279	26
	Nő	3	171	328	19
	P-érték	0,00001**			
Hajszín (n = 898)	Fekete	0	13	28	3
	Barna	4	199	470	32
	Szőke	1	31	107	10
	P-érték	0,118**			
Szemszín	Barna	5	128	288	19
	Átmeneti	0	29	81	3
	Kék/zöld/szürke	0	91	238	23
	P-érték	0,045**			
Bőrtípus a fényérzékenység alapján	I–II	0	134	387	33
	III–IV	5	114	220	12
	P-érték	0,0002**			
Súlyos napégés a kórtörténetben	Nincs	5	216	523	40
	Van	0	32	84	5
	P-érték	0,789**			
Szolárium használat	Soha	3	219	515	41
	Igen	2	29	92	4
	P-érték	0,874**			
Szabadban töltött idő nyáron (óra)	1–2	0	21	40	3
	2–4	1	82	244	16
	> 4	4	145	323	26
	P-érték	0,499**			

(*: Pearson $-\chi^2$. **: χ^2 lineáris trend vizsgálat)



9. ábra Közönséges festéksejtes anyajegy (CMN) előfordulásának százalékos gyakorisága (%) 14-18 éves tanulók körében (n=1320)

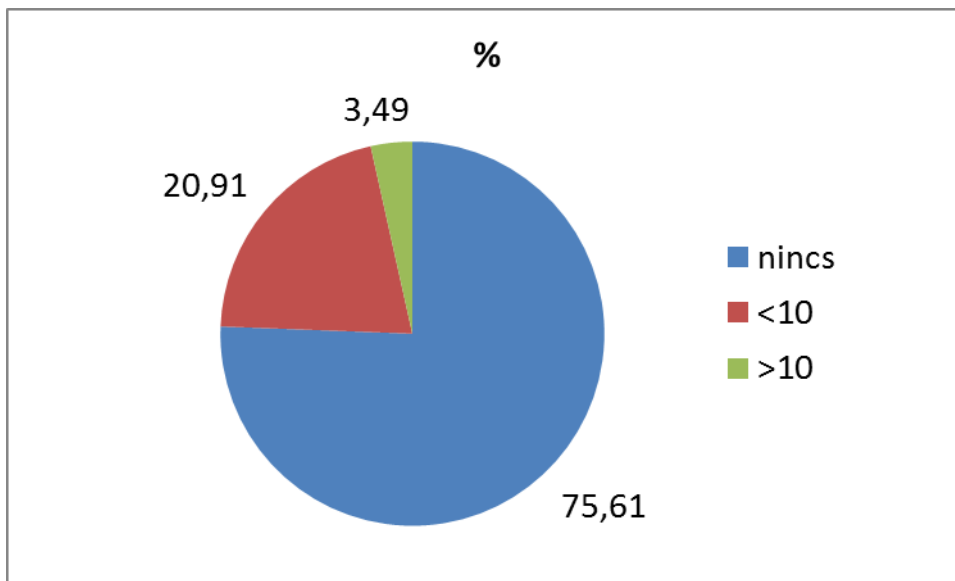
A szerzett CAMN prevalenciája magas a tinédzserek között: minden negyedik fiatal érintett

A vizsgált tinédzserek egynegyede CAMN-t hordozott a bőrén (10. ábra). A többségnél tíznél kevesebb, míg 3,49%-ban ez 10-nél több CAMN-t jelentett. Mindössze 1 esetben találtunk száznál több CAMN-t (V. táblázat). Szignifikánsan több volt azon egyének száma, akik a CAMN mellett CMN-t is hordoztak (χ^2 -próba lineáris trend $p=0,0001$). Mi több, akiknek 100-nál több volt a CMN-a, azok közül több mint a felének (54,9%) CAMN-t is találtunk a bőrén. Az alkati tényezőkön kívül (szemszín, bőrtípus, nem) nem tudtunk kimutatni szignifikáns összefüggést sem a napégésre vonatkozó kórtörténet, sem a fényvédő használata, illetve a CAMN megjelenése között a vizsgált csoportban. Érdekes módon magasabb volt a CAMN előfordulása azoknál, akik mindössze 1-2 órát töltenek el a napon szabadságuk idején, mint akik hosszabb ideig vannak a szabadban. A különbség nem volt szignifikáns és adódhat abból is, hogy a vizsgálatban az alcsoporthoz elemszáma jelentősen eltért egymástól.

V. Táblázat A klinikailag atípusos anyajegy (CAMN) előfordulási gyakorisága a nem, alkati és környezeti tényezők függvényében 905 tinédzser adatai alapján

		CAMN száma		
		N = 0	< 10	> 10
Nem	Férfi	274	92	18
	Nő	414	97	10
	P-érték	0,002**		
Hajszín (n = 898)	Fekete	32	12	0
	Barna	547	136	22
	Szőke	103	40	6
	P-érték	0,1**		
Szemszín	Barna	352	79	9
	Átmeneti	81	29	3
	Kék/zöld/szürke	255	81	16
	P-érték	0,005**		
Bőrtípus a fényérzékenység alapján	I-II	396	139	19
	III-IV	292	50	9
	P-érték	0,0003**		
Súlyos napégés a kórtörténetben	Nincs	594	166	24
	Van	94	23	4
	P-érték	0,736**		
Szolárium használat	Soha	589	163	26
	Igen	99	26	2
	P-érték	0,411**		
Szabadban töltött idő nyáron (óra)	1-2	42	20	2
	2-4	261	68	14
	> 4	385	101	12
	P-érték	0,085**		

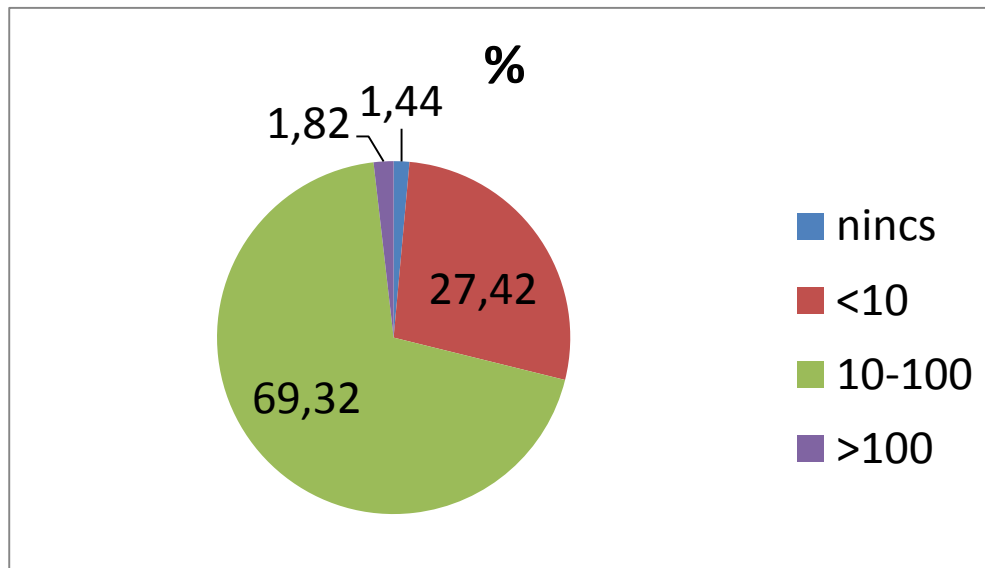
(**lineáris trendvizsgálat)



10. ábra *Klinikailag atípusos festéksejtes anyajegy (CAMN) előfordulásának százalékos gyakorisága (%) 14-18 éves tanulók körében (n=1320)*

A bőr napfény okozta károsodásának markereként számon tartott lentigo prevalenciája igen magas már gimnazista korban

Az 1320 vizsgált tinédzser közül a legtöbbjükön találtunk különböző számban lentigot (11. ábra), mely összefüggést mutatott a CMN előfordulásával (χ^2 próba lineáris trend $p=0,0001$; az erre vonatkozó részletes adatot nem tartalmazza a táblázat). A fiúk közül többenél találtunk lentigokat, mint a lányoknál. A fenotípusos jelleg értékelésekor a szemszín nem mutatott összefüggést a lentigok számával, annál inkább a világos hajszín és az I-II. bőrtípus (VI. táblázat). A súlyos napégést szenvedőknél szignifikánsan magasabb számban volt lentigo a bőrön, míg ezen a téren nem tudtunk kimutatni összefüggést sem a szoláriumozással, sem a fényvédőkrémek használatával. Megjegyzendő, hogy a vizsgálati csoportok fiatal életkora miatt túl rövid az idő mind a napvédőkrémek védőhatásának, mind a szolárium fénykárosító hatásának le mérésére.



11. ábra Lentigo előfordulásának százalékos gyakorisága (%) 14-18 éves tanulók körében (n=1320)

VI. Táblázat A lentigo előfordulási gyakorisága a nem, alkati és környezeti tényezők függvényében 905 tinédzser adatai alapján

		Lentigok száma			
		N = 0	< 10	10-100	> 100
Nem	Férfi	3	79	288	14
	Nő	10	160	345	6
	P-érték	0,00002**			
Hajszín (n = 898)	Fekete	2	11	30	1
	Barna	11	190	493	11
	Szőke	0	34	109	6
	P-érték	0,038**			
Szemszín	Barna	6	119	308	7
	Átmeneti	2	25	83	3
	Kék/zöld/szürke	5	95	242	10
	P-érték	0,722**			
Bőrtípus a fényérzékenység alapján	I-II	4	129	406	15
	III-IV	9	110	227	5
	P-érték	0,0002**			
Súlyos napégés a kórtörténetben	Nincs	12	215	544	13
	Van	1	24	89	7
	P-érték	0,01**			
Szolárium használat	Soha	11	211	536	20
	Igen	2	28	97	0
	P-érték	0,66**			
Szabadban töltött idő nyáron (óra)	1-2	0	21	42	1
	2-4	5	86	244	8
	> 4	8	132	347	11
	P-érték	0,96**			

(**lineáris trendvizsgálat)

CMN és CAMN prevalenciája összefüggést mutat a nagyszámú CMN-ra vonatkozó családi anamnézissel

A 905 vizsgált és kérdőívet is kitöltő gimnazista közül mindössze 11-nek a családjában volt MM-os beteg. A CAMN és a CMN száma nem mutatott korrelációt a MM-ra vonatkozó családi anamnézissel (VII táblázat). 253 tinédzser jelezte, hogy szüleinek és 141, hogy testvéreinek van sok anyajegy. 130 olyan családot találtunk, ahol mind a szülőknél, mind a testvéreken sok festékes anyajegy volt. A nagyszámú anyajegy hordozása vonatkozó családi anamnézis mind a CMN, mind a CAMN szám vonatkozásában szoros korrelációt mutatott (VIII. táblázat).

VII. Táblázat CMN és CAMN prevalenciája a melanoma családi előfordulásának függvényében 905 tinédzser adata alapján

		CMN				CAMN		
		N = 0	< 10	10–100	> 100	N = 0	< 10	> 10
Melanoma előfordulása a családban	Igen	0	1	10	0	7	4	0
	Nem	4	249	602	39	676	188	30
	P-érték	0,34**				0,583**		

(** lineáris trendvizsgálat)

VIII. Táblázat A családban előforduló nagyszámú festéksejtes anyajegy és a közöséges (CMN) valamint a klinikailag atípusos anyajegy (CAMN) előfordulási gyakorisága közötti összefüggés 905 tinédzser adata alapján

		CMN				CAMN		
		N = 0	< 0	10–100	> 100	N = 0	< 10	> 10
Nagyszámú festéksejtes anyajegy mind a szülőknél, mind a testvéreknél	Igen	0	20	98	12	72	49	9
	Nem	2	229	515	29	607	145	23
	P-érték	0,0002**				0,0001**		
Nagyszámú festéksejtes anyajegy a szülőknél vagy testvéreknél	Igen	0	46	195	23	165	81	18
	Nem	2	205	416	18	517	111	13
	P-érték	0,0001**				0,0001**		

(**lineáris trendvizsgálat)

Az iskolások ismerik ugyan a napsugárzás káros hatásait és a bőrön lévő anyajegyek potenciális veszélyeit, mégis kevesen ellenőrzik saját maguk a bőrüket vagy vizsgáltatják meg rendszeresen bőrgyógyással

Örvendetes volt látni, hogy a vizsgálatban résztvevők közül szinte mindannyian (99,5%) hallottak arról, hogy a napsugárzás potenciális veszélyforrás a MM kialakulására és a gyerekek többsége (88,65%) azzal is tisztában volt, hogy a sok anyajegy önmagában kockázatot jelent az MM-ra való hajlam szempontjából. Ennek ellenére a résztvevők kevesebb, mint fele ellenőrizte önmaga az anyajegyeit, vagy mutatta meg rendszeresen azokat bőrgyógyásznak.

4.1.2 A klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómában szenvedő betegeknek magasabb a szemben lévő pigmentált lézióik száma

A tanulmányban 152 nagyszámú (min. 10) klinikailag atípusos melanocytás naevust hordozó egyén és 142 életkorban, nemben illesztett, anyajeggyel nem rendelkező önkéntes kontroll személy bőrgyógyászati és szemészeti vizsgálata történt. A felmérésben résztvevők kórelőzményi adataiban sem uvea melanoma, sem egyéb szemészeti betegség nem szerepelt. A szemszín vonatkozásában nem találtunk különbséget a CAMN-t hordozó és a kontroll egyének között (Pearson $\chi^2 = 1.834$, $p = 0,608$), továbbá a szemszín sem befolyásolta a CAMN megjelenését a vizsgálati csoporton belül (IX. táblázat).

IX. Táblázat A szemszín megoszlása a klinikailag atípusos anyajegy szindrómában (CAMNS) és a kontroll csoportban (%)

Szemszín	CAMNS (n=152)		Kontroll személyek (n=142)	
	No.	%	No.	%
Barna	84	55	71	50
Kék	40	26	44	31
Zöld	18	12	14	10
Szürke	10	7	13	9

A CAMN szindrómás csoportban 5 betegnek volt kötőhártya anyajegye, míg a kontrollként szereplő egyéneknél egyet sem találtunk (Pearson $\chi^2 = 4,752$, $p = 0,029$). 5-nél több iris-lap szeplő 26 CAMN szindrómás betegnél (17,1%) fordult elő, ezzel szemben csupán 8 esetben (5,6%) láttunk hasonló jelenséget a kontrollok között, mely statisztikailag szignifikáns különbségnek bizonyult (Pearson $\chi^2 = 9,446$, $p = 0,002$). Mi több, az érhártya naevusok is szignifikánsan gyakrabban mutatkoztak a CAMN-t hordozók körében a

kontrollokhoz képest (5,2% versus 0,7%) (Pearson $\chi^2 = 5.142$, $p = 0,023$). Íris naevus 5,2 %-ban fordult elő a CAMN szindrómásoknál, mely az 1,4%-os kontroll csoport eredményekhez viszonyítva ugyan több, de nem volt szignifikáns a két kohort közti különbség statisztikailag (Pearson $\chi^2 = 3,320$ $p = 0,068$), mely részben az egyes alcsoportok kis esetszámaival is magyarázható (X. táblázat).

X. Táblázat **Festékes anyajegyek a szemben, CAMNS-ban és a kontroll csoportban**

Szemszín	CAMNS (n = 152)		Kontroll (n = 142)	
	Esetszám	Érintett szem	Esetszám	Érintett szem
Conjunctivalis naevus	5	5	0	0
Iris szeplő	26	46	8	14
Iris naevus	8	8	2	2
Choroidalis naevus	8	8	1	1

A CAMN szindrómás egyéneket Kraemer szerint klasszifikáltuk aszerint, hogy az illetőn és/vagy családjában hány közeli hozzátartozónál fordult elő CAMN szindróma és/vagy MM (Kraemer, 1985). A vizsgált CAMN szindrómások között minden negyedik betegnél (25%) volt a hozzátartozóik között is anyajegyűs páciens, míg a szemészeti pigment eltéréseket hordozó CAMN szindrómások közel felénél (48%) volt családi érintettség (XI. táblázat).

XI. Táblázat **A CAMNS betegek megoszlása a Kraemer klasszifikáció* alapján**

	n	Kraemer szerinti altípus*					
		A	B	C	D	D1	D2
Összes CAMNS	152	80	36	33	0	3	0
CAMNS a szem eltéréssel	47	8	21	16	0	2	0
CAMNS szem eltérése nélkül	105	72	15	17	0	1	0

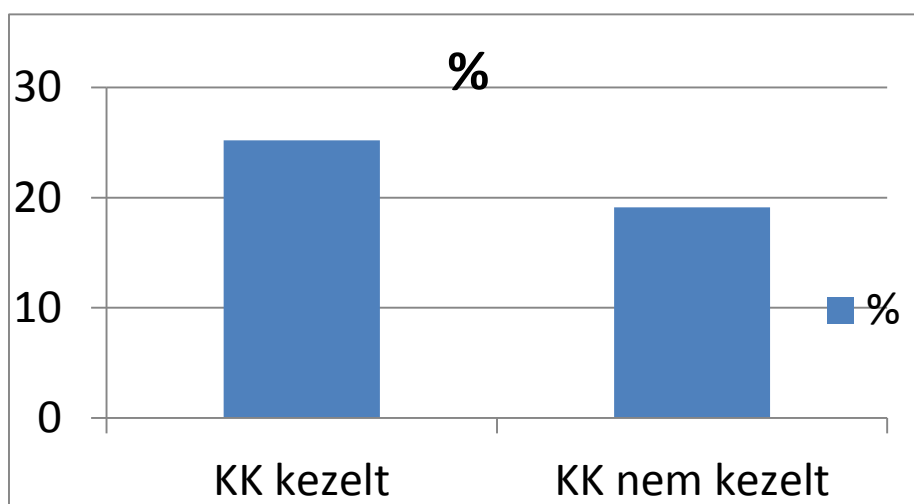
***Kraemer klasszifikáció:**

A	sporadikus	CAMNS fenotípusos egyén, MM és CAMN családi előfordulása nélkül
B	familiáris	CAMNS fenotípus a családon belül, MM nélkül
C	sporadikus	CAMNS fenotípus és MM az érintett egyénen
D	familiáris	CAMNS családon belül MM-mal, mely olyan családtagokon is előfordul, akiknél nincs CAMN
D1	familiáris	CAMNS a családban és egy közülük CAMNS-ban és MM-ban is szenved
D2	familiáris	CAMNS a családban és kettő vagy több családtag CAMNS-ban és MM-ban is szenved közülük

4.1.3 *Az újszülöttkori kékfény-kezelés összefügg a klinikailag atípusos melanocytás naevus kialakulásával*

A gimnazisták közül azok, akik újszülöttkorukban kékfény-kezelésen estek át, jóval többen hordoznak CAMN-t a bőrükön

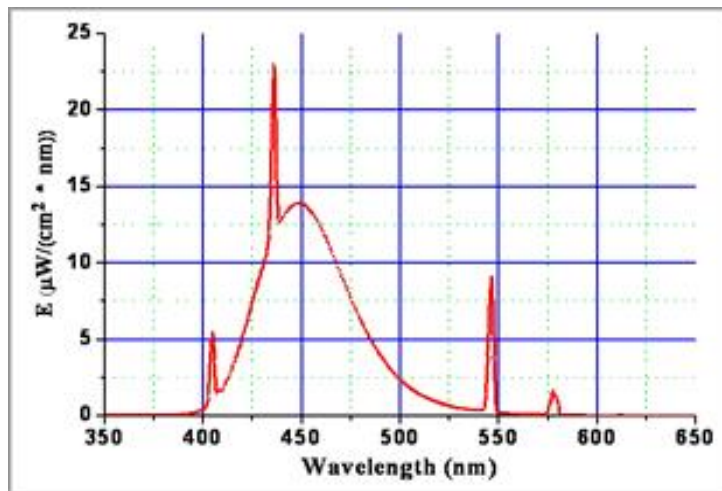
A kérdőívekből 747 tinédzsernek volt használható újszülöttkori anamnesztikus adata, ebből kiderült, hogy 44,6%-ban részesültek születésükkor sárgaság miatt kékfény-kezelésben. A bőrgyógyászati vizsgálat során azt találtuk, hogy a kékfénynek kitett populációban szignifikánsan magasabb volt a CAMN prevalenciája ($\chi^2=4,08$; $df=1$, $p=0,0433$ /Statistica 7.1 StatSoft, Inc, Tulsa OK): a kékfénnyel nem kezelt csoportban a CAMN 19,1%-ban, míg a fénykezelték között 25,2%-ban fordult elő. A vizsgált diákok körében így a kékfény által kiváltott relatív kockázat 1,32-nek adódott a CAMN kialakulására vonatkoztatva (esélyhányados 1,43 95% fiducia intervallum 1,010-2,026) (12. ábra).



12. ábra *A CAMN prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a kékfény-kezelésen (KK) átesett diákok körében ($\chi^2=4,08$; $df=1$, $p=0,0433$ /Statistica 7.1 StatSoft, Inc, Tulsa OK)*

Ezeket az eredményeinket a Pediatrics-ban közöltük, ahol a legfontosabb kritika és egyben kérdés arra vonatkozott a bírálók részéről, hogy vajon miért ennyire magas (40% feletti) a kékfény-kezelték aránya a régiókban, mivel ugyanez a beavatkozás az USA-ban kevesebb, mint 5%-át érinti az újszülötteknek. További kérdésként merült fel, hogy milyen fényterápiás eszközökkel történik nálunk a kezelés. Az akkoriban használt kékfény lámpa tesztelése során azt találtuk saját mérésekkel, hogy az emittált fény a 370 és 600 nm között

van - 450 nm-es maximummal- viszont a kibocsátott fény 0,3%-a már az UVA spektrumba esik (13. ábra).



13. ábra A neonatológiai központunkban kékfény-kezelésre rendszeresített lámpa kibocsátott fényspektruma (Ignác Ferenc mérése alapján)

Egészséges felnőtt populációban a kékfény-kezelés bevezetése után született fiatalok között jóval nagyobb arányban vannak a CAMN hordozók, mint az idősebb munkatársaiknál tapasztalható

Tovább boncolgatva a kékfény-kezelés kérdését, 618 egészséges felnőttél munkahelyi bőrgyógyászati szűrővizsgálattal azt találtuk, hogy a kékfény-kezelés bevezetése után születetteknél jóval több volt a CAMN, mint idősebb kollégáikon ($\chi^2=17,26$, $df=1$, $p=0,00003$; SPSS vs.15.5, SPSS Inc. Chicago, Illinois). A CAMN elérte a 36,3%-os gyakoriságot az 1968. után született felnőttek körében (XII. táblázat). Életvitel (pl. napozási divat változása a '70-es években, napfényes helyen töltött szabadság lehetősége, stb.) és életkor szempontjából is hasonló populáció szelektálása céljából összehasonlítottuk a CAMN előfordulását a kékfény-kezelés bevezetése előtt és azt követően tíz éven belül születetteknél. Ebben a 371 főre szűkített csoportban is hasonló eredményeket kaptunk: a kékfényes éra első tíz évében születetteknél szignifikánsabb több CAMN-t regisztráltunk ($\chi^2=4,99$, $df=1$, $p=0,0265$; XII. táblázat).

XII. Táblázat A klinikailag atípusos naevusok (CAMN) prevalenciája összehasonlítva a kékfény-kezelés bevezetését (1968 előtt) megelőzően, és az ezt követően (1968 után) születettek között

		CAMN		Eredmények		
		Nem	Igen	χ^2 -próba	p-érték	OR [95 % CI]
Születési év	1932-1985 (n = 618)					
	1968. előtt	283	76	17,26	0,00003	2,12 [1,48; 3,04]
	1968. után	165	94			
	1958-1977 (n = 371)					
	1958-1967	131	42	4,92	0,02654	1,67 [1,06; 2,36]
	1968-1977	129	69			

(n=618, 312 férfi és 306 nő, életkor:21-71 év, átlagos életkor=41,6 év), és 10 évre szűkített korcsoportokban az 1958-1967. és 1968-1977 születettek körében (n=371, 190 férfi, 181 nő, életkor: 29-48 év, átlagos életkor: 38,4, OR=odds ratio/ esélyhányados, CI= 95% confidencia intervallum SPSS vs. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois.).

4.1.4 A pigmentált anyajegyek prevalenciáját és azok kockázati tényezőit elemző ikervizsgálatok

Ikerpároknál, a bőrön megjelenő CAMN és CMN száma összefügg az újszülöttkori kékfény-kezeléssel

Az újszülöttkori kékfény-kezelés és a bőrön lévő anyajegyek összefüggésének tisztázása céljából kezdtünk el ikerpárokat vizsgálni. Ekkortájt jelent meg egy összefoglaló közlemény a neonatális icterus kékfény-kezeléséről a New England Journal of Medicine-ben (Maisels, 2008). Erre reagálva küldtük el korai eredményeinket e rangos folyóirathoz, mely közzé is tette az ide vonatkozó új adatainkat, jelezve számunkra a téma fontosságát és az érdeklődést is a kérdéssel kapcsolatban. Az első pilot tesztben a zömmel monoizigóta ikrek között a párokon belül azokon az egyéneken találtunk több anyajegyvet (elsősorban CAMN-t), akik újszülöttként kékfény-kezelésen estek át sárgaságuk miatt. Ebben a munkában 11 olyan egypetéjű ikerpárt választottunk ki, akik közül ez egyik kapott kékfény-kezelést, a másik pedig nem részesült fényterápiában születésekor. Vizsgálatukkor azt találtuk, hogy mind a CMN, mind a CAMN vonatkozásában lényegesen magasabb volt a kékfény-kezelésen átesettek között a festéksejtes léziók előfordulása a bőrön (XIII. táblázat).

XIII. Táblázat A közönséges festéksejtes anyajegyek (CMN) és a klinikailag atípusos festéksejtes naevusok (CAMN) előfordulási gyakorisága olyan ikerpároknál, ahol az egyik kapott, a másik pedig nem kapott neonatális KK-t (n=11 ikerpár)

Ikerpárok	Nem	Életkor (év)	CMN		CAMN		CMN+CAMN	
			Nincs KK	KK	Nincs KK	KK	Nincs KK	KK
1	Férfi	6	0	3	0	0	0	3
2	Nő	8	1	4	0	0	1	4
3	Férfi	11	4	17	1	3	5	20
4	Nő	14	26	28	0	5	26	33
5	Férfi	14	12	27	2	4	14	31
6	Férfi	18	3	3	0	1	3	4
7	Férfi	20	11	12	0	1	11	13
8	Nő	23	21	15	1	3	22	18
9	Férfi	24	8	9	0	1	8	10
10	Nő	24	9	27	0	3	9	30
11	Férfi	30	3	12	3	13	6	25
P-érték			0,03		0,008		0,02	

A CMN és a CAMN prevalenciájának különbségét two sided Wilcoxon signed-rank teszt segítségével analizáltuk (SPSS software, 15.0 verzió). Statisztikailag szignifikánsnak értékeltük a különbséget, ha a p-érték kevesebb volt, mint 0,05. Egy standardizált kérdőívben felmértük a konstitucionális tényezőket, napfény expozíciót is, azonban az újszülöttkori fénykezelésen kívül más paraméter nem tért el egymástól az ikerk között a vizsgált csoportban.

Ezt követően terjesztettük ki a vizsgálatot jóval szélesebb körbe és vontunk be további ikreket a vizsgálatunkba. 59 egy- és kétetéjű ikerpárt úgy válogattunk össze, hogy közülük az egyik kapott kékfény-kezelést, míg a másik nem részesült fényterápiában újszülöttként. Azt találtuk, hogy a CAMN előfordulása szoros korrelációt mutatott a CMN számával (Spearman rank korrelációs teszt: r : 0,589). A CMN és a CAMN prevalenciára vonatkozó, korcsoportokra lebontott eredményeket a XIV. táblázatban foglaljuk össze.

XIV. Táblázat A CMN és CAMN előfordulási gyakorisága ikreken korcsoportok szerinti megoszlásban

	Életkor	Esetszám	CMN számának középértéke (alsó-felső quartilis)	CAMN számának középértéke (alsó-felső quartilis)	Melanocytás naevusok számának középértéke (CMN + CAMN) (alsó-felső quartilis)
<i>Egypetéjű ikrek n = 30</i>	3–6 év	4	1 (0,5–2)	0 (0–0)	1 (0,5–2)
	7–10 év	6	3,5 (3–6)	0 (0–0)	4 (3–6)
	11–14 év	8	12,5 (8,5–26,5)	2,5 (0–3,5)	15 (10–28,5)
	15–18 év	2	3 (3–7)	0 (0–1)	4 (3–7)
	19–22 év	2	11,5 (11–12)	0,5 (0–1)	12 (11–13)
	23–26 év	6	12 (9–21)	1 (0–3)	14 (9–22)
	27–30 év	2	7,5 (3–12)	8 (3–13)	15,5 (6–25)
<i>Kétpetéjű ikrek n=89</i>	3–6 év	18	2 (1–4)	0 (0–0)	2 (1–4)
	7–10 év	20	9 (5,5–135)	0 (0–1)	9 (6–14,5)
	11–14 év	14	6 (3–9)	1 (0–2)	7 (4–10)
	15–18 év	11	21 (10–23)	3 (1–9)	22 (12–33)
	19–22 év	12	22,5 (6,5–34)	2,5 (0,5–5)	25,5 (6,5–40)
	23–26 év	6	17 (8–34)	2 (0–2)	19 (9–36)
	27–30 év	8	29,5 (13,5–35)	1 (0–3,5)	30,5 (15,5–36,5)

A ritkábban előforduló pigmentált léziók, mint a congenitalis naevus, café-au-lait foltok, naevus spilus és Becker naevus prevalenciáját a XV. táblázatban mutatjuk be.

XV. Táblázat Egyéb pigmentált léziók előfordulásának gyakorisága egypetéjű és kétpetéjű ikerpároknál (N = 119)

Lézió	Lézióval rendelkező egyének száma	Léziók száma
Congenitalis naevus	19	28
Café-au-lait macula	20	24
Naevus spilus	2	2
Becker naevus	1	1

Amikor csupán a kékfény-kezelést, mint egyetlen változót vizsgáltuk statisztikailag az anyajegyekkel összefüggésben, mind a CAMN, mind a CMN vonatkozásában szignifikánsan magasabb előfordulást tapasztaltunk a kékfény-kezelésnek kitett ikreken. Az egy- és kétpetéjű ikrekre vonatkozó és az összevont statisztikai értékelések eredményeit a XVI. táblázatban összegezzük.

XVI. Táblázat Melanocytás naevusok előfordulási gyakoriságának összehasonlító statisztikai elemzése ikerpárok kékfény-kezelésben részesült és nem részesült tagjai között

Ikerpárok	CMN	CAMN	Összes melanocytás naevus
Egypetéjű ikerpár (n = 15)	0,025	0,017	0,014
Kétpetéjű ikerpár (n = 44)	0,042	0,12	0,038
Összes ikerpár (n = 59)	0,010	0,016	0,005

(n=119, Wilcoxon Signed Rank Test, P értékek)

Az UV-fény expozíció mennyisége és minősége befolyásolta leginkább a festékes anyajegyek számbeli eltérését az ikrek bőrén

Azokat az adatokat, melyek a nem, napfénynek kitettség és a konstitucionális tényezők viszonyát mutatják a festékes léziók prevalenciájának függvényében, a XVII. táblázatban ismertetjük.

A nem parametrikus Kruskal-Wallis teszt eredményei szerint a világos szemszín, a fényvédőhasználat ideje, a fényvédőkrémek minősége, a súlyos napégés gyermek- és fiatal felnőttkorban, a napozás gyakorisága, a napfényen töltött idő, a mediterrán vagy trópusi nyaralások száma és a szoláriumozás is befolyásolja összességében a festékes anyajegyek kialakulását.

XVII. Táblázat A festékes léziók prevalenciája a nem, napfénynek kitettség és a konstitucionális tényezők függvényében

Tényezők		N	Festéksejtes anyajegyek (Medián)	P
<i>Nem</i>	Férfi	59	7 (4–16)	0,46
	Nő	60	9 (4–21)	
<i>Szem színe</i>	Barna	57	6 (3–15,5)	0,049
	Mogyoróbarna, zöldesbarna	12	8 (5–30,75)	
	Zöld, szürke, kék	50	12,5 (4–26,25)	
<i>Haj színe</i>	Fekete, sötétbarna	25	12 (5,5–30,5)	0,33
	Középbarna, világosbarna	81	7 (4–17,5)	
	Szőke	13	12 (2–19,5)	
<i>Bőr színe</i>	Sötét, kreol	62	8 (3–20,25)	0,46
	Világos	57	9 (4–21)	
<i>Bőrtípus a napfényre adott reakció alapján</i>	I–II	32	8 (4–13,25)	0,36
	III–IV	87	9 (4–23)	
<i>Fényvédő használata</i>	Soha	11	8 (3–13)	0,12
	Alkalmanként	43	9 (4–24)	
	Nyár elején mindig, aztán alkalmanként	31	10 (6–17)	
	Rendszeresen	34	5 (3–14)	
<i>Mióta használ fényvédőt?</i>	Soha	18	8 (3,75–13,75)	0,048
	1–5 éve	47	9 (2–16)	
	6–10 éve	30	7,5 (4–18,5)	
	10–20 éve	24	17,5 (6–32,75)	
<i>Fényvédő faktorszám (SPF)</i>	0	11	8 (3–13)	
	1–10	20	18 (8,25–32,25)	
	10–20	43	13 (4–24)	
	>20	45	6 (2,5–10)	
<i>Súlyos, fájdalmas leégések száma gyermekkorban</i>	0	62	6 (3–15,25)	0,014
	1–2	46	9 (4–24,25)	
	3–5	11	16 (11–27)	
<i>Súlyos, fájdalmas leégések száma serdülőkorban</i>	0	39	10 (5–30)	0,043
	1–2	21	24 (13,5–33)	
	3–5	4	17,5 (9,5–51,75)	
<i>Súlyos, fájdalmas leégések száma felnőttkorban</i>	0	25	17 (7–35,5)	0,69
	1–2	13	14 (11,5–30,5)	
	3–5	2	15 (3–27)	

Tényezők		N	Festéksejtes anyajegyek (Medián)	P
<i>Napozás gyakorisága április és szeptember között</i>	0	17	9 (4–21)	0,020
	1–10	32	8 (5–17,75)	
	10–20	19	17 (8–35)	
	>20	47	6 (3–16)	
<i>Egy alkalommal napon töltött idő</i>	<30 perc	23	7 (3–13)	0,005
	30 perc–1 óra	31	17 (7–33)	
	1–3 óra	41	6 (2,5–17,5)	
	>3 óra	22	9 (5,75–14,5)	
<i>Hetente a szabadban töltött napok (>4 óra) száma gyermekkorban</i>	0–1	17	5 (2,5–12,5)	0,08
	2–3	44	11,5 (4,5–26,75)	
	4–5	31	13 (4–21)	
	6–7	27	6 (3–10)	
<i>Hetente a szabadban töltött napok (>4 óra) száma serdülőkorban</i>	0–1	11	9 (4–32)	0,33
	2–3	22	21,5 (13,5–33,5)	
	4–5	23	13 (7–30)	
	6–7	6	17,5 (7,5–33,75)	
<i>Hetente a szabadban töltött napok (>4 óra) száma felnőttkorban</i>	0–1	6	20,5 (5–66,25)	0,67
	2–3	13	30 (9–38,5)	
	4–5	10	16 (11–26,25)	
	6–7	8	10,5 (6,5–33,25)	
<i>Mediterrán tengerparton, trópusi vagy szubtrópusi éghajlaton töltött nyaralások száma</i>	0	63	8 (3–14)	0,008
	1–2	25	6 (4–16)	
	3–4	14	13 (4–24,25)	
	5–7	14	25 (9–43,75)	
	>8	3	33 (6–35)	
<i>Szolárium használata</i>	Soha	106	8 (4–17,25)	0,013
	Alkalmanként	10	20 (11,5–30,75)	
	Rendszeresen	3	17 (9–109)	
<i>Nagyszámú festéksejtes anyajegy a családi anamnézisben</i>	Nincs	52	9,5 (4–21)	0,49
	Van	56	7,5 (3,25–22,5)	

Multivariációs lineáris regressziós modellben értékelve a vizsgálati eredményeket azt találtuk, hogy az életkor, a napfényes mediterrán tengerpartokon vagy trópusokon eltöltött nyaralások száma és a kékfény-kezelés van szignifikáns összefüggésben a kialakult anyajegyek számával (XVIII. táblázat).

XVIII. Táblázat **A festékes anyajegyek gyakoriságát befolyásoló tényezők statisztikai értékelése többváltozós lineáris regressziós analízissel**

Változó	Nem-standardizált együtthatók, B	Standardizált, együtthatók, β	P	95% megbízhatósági intervallum B	
				Alsó határ	Felső határ
Életkor	0,076	0,503	0,000	0,051	0,101
Mediterrán/trópusi nyaralások száma	0,172	0,178	0,035	0,012	0,332
NBLP	0,177	0,158	0,047	0,003	0,352

Az ikrek szemében lévő pigmentált anyajegyek számbeli eltérése összefüggeni látszik a napfény-expozícióval, de szignifikáns korreláció csak az újszülöttkori kékfény-kezelés kapcsán mutatható ki

A szemészeti vizsgálaton átesett 113 egyénből 18 esetben iris-lap szeplőt, 2 egyénnél irisen elhelyezkedő, és 3-nál érhártyán lévő anyajegyét találtunk. Fontos megjegyezni, hogy a benignus uveális anyajegyek és a bőrön lévő CAMN között szignifikáns korrelációt találtunk (Spearman rank korrelációs teszt, $r=0,362$). Amikor a szemben előforduló összes pigmenteltérést elemeztük a kékfény-kezelés függvényében, szignifikáns eltérés mutatkozott a kékfény-kezelésen átesett és a nem fénykezelt csoport tagjai között. Ha megnézzük az iris-lap szeplő példáját, a kékfény-kezelt csoportban 16 egyénnél láttunk barnás színű foltokat a szivárványhártyán, míg összesen 2 fényel nem kezelt vizsgálati alany volt „pöttyös” a szeme (XIX. táblázat).

XIX. Táblázat **Jóindulatú pigmentsejtes ocularis anyajegyek (iris naevus: IN, choroidalis naevus: CHN, iris szeplő: IF) előfordulásának gyakorisága az ikerpárok kékfény-kezelésben (KK) részesült és nem részesült tagjánál**

Lézió	Léziók száma KK-ben nem részesült egyéneknél	Léziók száma KK-ben részesült egyéneknél	P
IN	1	4	NAa
CHN	0	4	NAa
IF	18	105	.009
IN + CHN + IF	19	114	.006

(Wilcoxon Signed Rank Test)

A környezeti tényezők közül a napfürdőzések száma, valamint a súlyos napégések mennyisége mutatott szignifikáns összefüggést a szemben kifejlődő jóindulatú festékes anyajegyek számával (nem parametrikus Kruskal-Wallis teszt, XX. táblázat).

XX. Táblázat A szemben lévő festékes anyajegyek előfordulása a nem, a konstitucionális jegyek és a napfénynek kitétség függvényében

	Tényezők	Ikek száma	P
<i>Nem</i>	Férfi	66/56	
	Nő	66/57	0,66
<i>Szem színe</i>	Barna	63/51	
	Mogyoróbarna, zöldesbarna	34/11	
	Zöld, szürke, kék	35/51	0,19
<i>Haj színe</i>	Fekete, sötétbarna	18/21	
	Középbarna, világosbarna	89/80	
	Szőke	25/12	0,71
<i>Bőr színe</i>	Sötét, kreol	49/58	
	Világos	83/55	0,47
<i>Bőr fototípusa</i>	I-II	59/31	
	III-IV	73/82	0,33
<i>Súlyos, fájdalmas leégések száma gyermekkorban</i>	0	49/59	
	1-2	80/44	
	3-5	3/10	0,042
<i>Súlyos, fájdalmas leégések száma serdülőkorban</i>	0	60/34	
	1-2	24/21	
	3-5	0/3	0,61
<i>Súlyos, fájdalmas leégések száma felnőttkorban</i>	0	24/20	
	1-2	1/11	
	3-5	7/3	0,09
<i>Napozás gyakorisága április és szeptember között</i>	0	0/17	
	1-10	43/31	
	10-20	40/16	
	>20	44/45	0,040
<i>Egy alkalommal napon töltött idő</i>	<30 perc	24/24	
	30 perc-1 óra	30/31	
	1-3 óra	62/37	
	>3 óra	14/19	0,16
<i>Szolárium használata</i>	Soha	125/100	
	Alkalmanként	5/11	
	Rendszeresen	2/2	0,64
<i>Nagyszámú melanocytás naevus a családi anamnézisben</i>	Nincs	62/53	
	Van	70/50	0,86

Többváltozós logisztikus regressziós analízisben szignifikáns korrelációt csupán a kékfény-kezelés vonatkozásában találtunk a jóindulatú uveális pigmentált naevusok kialakulását illetően (XXI. táblázat)

XXI. Táblázat Többváltozós logisztikus regressziós analízis eredménye a jóindulatú ocularis festéksejtes pigmentált anyajegyek előfordulására a különböző kockázati tényezők vonatkozásában

	P	Esélyhányados	95% Az esélyhányados megbízhatósági intervalluma	
			Alsó	Felső
KK*	0,001	3,778	1,694	8,423

- *Kockázati tényezők és a szem jóindulatú festékes anyajegyeinek prevalenciája közötti összefüggés statisztikai értékelése (többváltozós logisztikus regressziós analízissel).*
- *A többváltozós logisztikus regressziós modell változói: életkor, nem szem-, haj- és bőrszín, bőrtípus a fényérzékenység alapján, napvédő krém használat, napégések száma, a napozás gyakorisága és tartama, napok száma hetente, amikor 4 óránál hosszabb ideig tartózkodott a napon, mediterrán és/vagy trópusi nyaralások száma, szoláriumozás gyakorisága, nagyszámú anyajegy családi előfordulása, NBPL.*
- *A szemészeti anyajegyek száma nem mutatott normál eloszlást Kolmogorov-Smirnov teszttel, (sok 0 érték volt az értékek között), emiatt többváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk*

*KK= újszülöttkori kékfény-kezelés

4.2 Genetikai vizsgálatok

4.2.1 A MC1R-polimorfizmusai jól korreláltak az ikrek bőrszínével, de nem mutattak összefüggést sem a bőrön, sem a szemben lévő festékes anyajegyek számával: a kékfény-kezelés hatása a genetikai háttértől független kiváltó oknak látszik

A genetikai elemzéseket annak érdekében végeztük a vizsgált populációban, hogy megvizsgáljuk, milyen mértékben játszanak szerepet endogén faktorok az anyajegyek létrejöttében akár a bőrön, akár a szemben. 75 vizsgált egyén (36 kettős és egy hármas iker) genetikai analízisére került sor. Azokat az ikerpárokat válogattunk ki az elemzésekhez, akiknél szignifikáns különbség mutatkozott az anyajegyek számában. A vizsgált populációban 9 különböző MC1R gén polimorfizmust detektáltunk: T413T egy pontos nukleotid-polimorfizmus (SNP) három egyénen heterozigóta formában, a ritka I120T heterozigóta formája egy ikerpárban, két vörös hajért felelős „red hair color”- vörös

hajsín (*RHC*) variáns (R151C, R160W), négy gyakori nem-*RHC* variáns (V60L, V92M, I155T és a W163Q) és egy új variáns- a W169R-egy-egy esetben igazolódott.

A statisztikai analízisekre a *MC1R* gén polimorfizmusok alábbi csoportosítása szerint került sor; (1) valamelyik *RHC* allél megléte (R151C és R160W), (2) a 6 leggyakoribb *MC1R* polimorfizmus jelenléte (V60L, V92M, I155T, R151C, R160W, W163Q, = SNP6), (3) az SNP6 csoport valamelyikének és a ritka I120T SNP megléte (=SNP7), (4) SNP7 közül valamelyik együttes előfordulása az újonnan identifikált W169R polimorfizmussal (=SNP8). Egyértelműen alátámasztható vizsgálati eredményeinkkel az a jól ismert tény, hogy a bőrtípus meghatározásában a *MC1R* gén polimorfizmusainak alapvető jelentősége van. Az ikrek között szignifikáns összefüggés mutatkozott a bőrszín vonatkozásában mindegyik *MC1R* gén alcsoportban (R151C és R160W $p=0,001$, SNP6 $p=0,013$, SNP7, $p=0,013$, SNP8, $p=0,023$). A I439V *HAL* polimorfizmusa a bőrtípus vonatkozásában nem adott bizonyítható összefüggést a vizsgált csoportban.

A következő két táblázatban mutatjuk be azokat az adatokat, melyek azt erősítik meg, hogy a fent ismertetett genetikai faktorok egyváltozós (Mann-Witney teszt, XXII. táblázat) és többváltozós értékelésben (varianciaanalízis, XXIII. táblázat) sem mutattak összefüggést a bőrön és a szemben kialakuló anyajegyek számával.

Az újszülöttkori kékfény-kezelés egyértelműen mindegyik alcsoportban a genetikai háttértől független hajlamosító tényezőnek bizonyult az anyajegyek létrejöttében.

XXII. Táblázat **Génpolimorfizmusok valamint a bőr- és szemészeti pigmentált eltérések összefüggésének statisztikai értékelése** (Mann-Whitney Teszt; *P* értékek)

Génpolimorfizmusok	CMN	CAMN	Összes festékes (CMN + CAMN)	IF	IN + CHN	IF + IN + CHN
HAL	0,81	0,15	0,63	0,9	0,96	0,86
R151C_R160W	0,99	0,62	0,92	0,53	0,76	0,62
SNP6	0,95	0,71	0,91	0,7	0,74	0,76
SNP7	0,95	0,71	0,91	0,7	0,74	0,76
SNP8	0,65	0,97	0,78	0,79	0,68	0,86

- *HAL: hisztidáz gén I439V polimorfizmusa;*
- *R151C, R160W: a MC1R Red Hair Color allélek(R151C and R160W) egyikének jelenléte;*
- *SNP6: a hat leggyakoribb MC1R polimorfizmus egyikének jelenléte (V60L, V92M, R151C, R160W, W163Q, and I155T);*
- *SNP7: bármelyik polimorfizmus jelenléte az SNP6 csoportból és egy ritka I120T polimorfizmus;*
- *SNP8: bármelyik jelenléte az SNP7 csoportból és egy újonnan azonosított W169R polimorfizmus.*

XXIII. Táblázat **Génpolimorfizmusok valamint a bőr- és szemészeti eltérések összefüggésének értékelése több változóval (varianciaanalízis)**

Változó	Festékes anyajegyek a bőrön (CMN + CAMN) a	Festékes anyajegyek a szemben (IF+ IN + CHN) b
HAL	0,62	0,88
NBLP	0,011	0,010
Életkor	0,000	0,4
R151C_R160W	0,35	0,56
NBLP	0,05	0,010
Életkor	0,000	0,45
SNP6	0,82	0,65
NBLP	0,004	0,010
Életkor	0,000	0,39
SNP7	0,82	0,65
NBLP	0,004	0,010
Életkor	0,000	0,39
SNP8	0,59	0,90
NBLP	0,006	0,010
Életkor	0,000	0,41

A jelölések megegyeznek a XXII. táblázat magyarázatában szereplőkkel

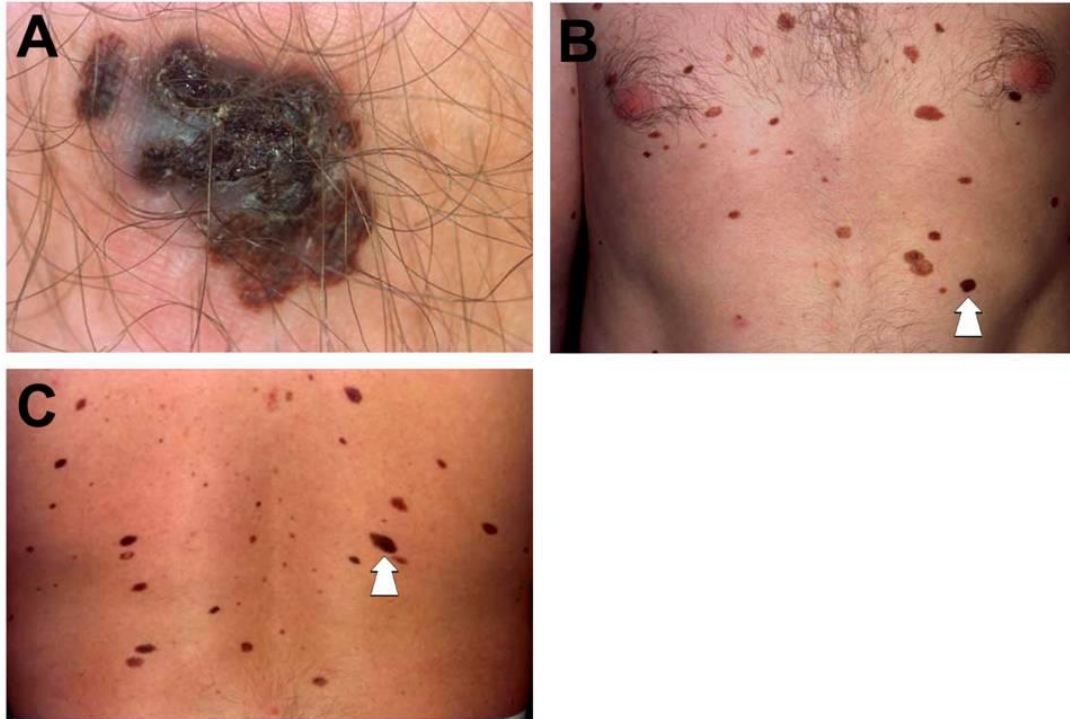
4.2.2 CDKN2A gén ivarsejtvonal-beli mutációk vizsgálata melanoma malignumban, illetve klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómában szenvedő betegeknél és családtagjaiknál

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Onkodermatológiáján gondozott MM-ban szenvedő betegektől 2002 óta gyűjtünk vérmintákat genetikai vizsgálatokhoz.

A tanulmány során 83 familiáris MM-ban szenvedő beteg vagy családtagja és 42 fő sporadikus MM-os páciens került genetikai vizsgálatra. Az összesen 125 főből álló kohort 26 családból adódott össze, 2-11 családtag bevonásával. A familiáris MM-os családok közül húsznál CAMN szindróma is fennállt, hat családnál viszont a MM nem társult nagyszámú anyajeggyel. Tizenhárom családban fordult elő egyéb primer daganat vagy kifejezett fényérzékenység, azonban ezen a csoporton belül mindössze egyetlen családban találtunk kimondottan nagyobb számú és különböző típusú daganatot. Nyolc betegünkönél fordult elő többszörös primer MM, melynek száma az egyik páciensnél elérte a tizenhatot. *CDKN2A* mutációkat 3 betegnél találtunk, a továbbiakban ennek a három MM-os betegnek és családjuknak a genetikai vizsgálatát ismertetem.

4.2.2.1 CDKN2A P48T homozigóta genotípus azonosítása multiplex melanoma malignumban szenvedő klinikailag atípusos melanocytás naevus szindrómás betegnél és családjánál

Egy 30 éves férfi 1997-ben került a Klinika gondozásába. A CAMN szindróma sporadikus formában jelentkezett nála. A világos, erősen fénykárosodott bőrű, vöröses szőke hajú egyén első vizsgálatakor már feltűnő volt, hogy a számtalan anyajegy mellett egyszerre több primer MM is megjelent a testén. A jobb combján lévő vastag, 2 cm átmérőjű ulcerált, noduláris MM (pT3b) mellett 2 korai SSM-nek imponáló plakkot találtunk a törzsén (14. ábra).



14. ábra A fiatal, többszörös primer MM-ban szenvedő beteg jobb combján (A) hasán (B) és hátán (C) lévő daganatok klinikai képe

A combon lévő elváltozás széles biztonsági zónával történt kimetszése után -az akkoriban hatályos klinikai és nemzetközi protokolloknak megfelelően- halasztottan elektív inguinális blockdissection esett át. A szövettanilag pozitív lágyékhajlati nyirokcsomók miatt közepes dózisú (heti 3x10 millió nemzetközi egység, subcutan) interferon α 2b kezelést kapott 3 hónapig, de a kialakult leucopenia és thrombocytopenia miatt visszautasította a további immunterápiát. Nyolcéves utókövetése során további 5 incipiens primer MM alakult ki a betegnél. Az anyajegyek pontosabb követésére digitális dermatoszkópos képrögzítések történtek, melynek során a pigmentstruktúrában vagy a léziók méretében bekövetkező változás hívta fel a figyelmet a malignus transzformációra.

Hét év tünetmentesen eltelt periódus után, 2004-ben a betegnél retroperitonealis nyirokcsomó áttétek jelentek meg. BOLD (bleomycin, vincristine, lomustine és dacarbazine) polikemoterápiában részesült, majd sugárkezelést kapott, melyre az intraabdominalis nyirokcsomók 3 hónapig tartó regressziója következett be. Néhány hónappal később (2005. december) többszörös máj és agyi áttétek következtében elvesztettük a beteget.

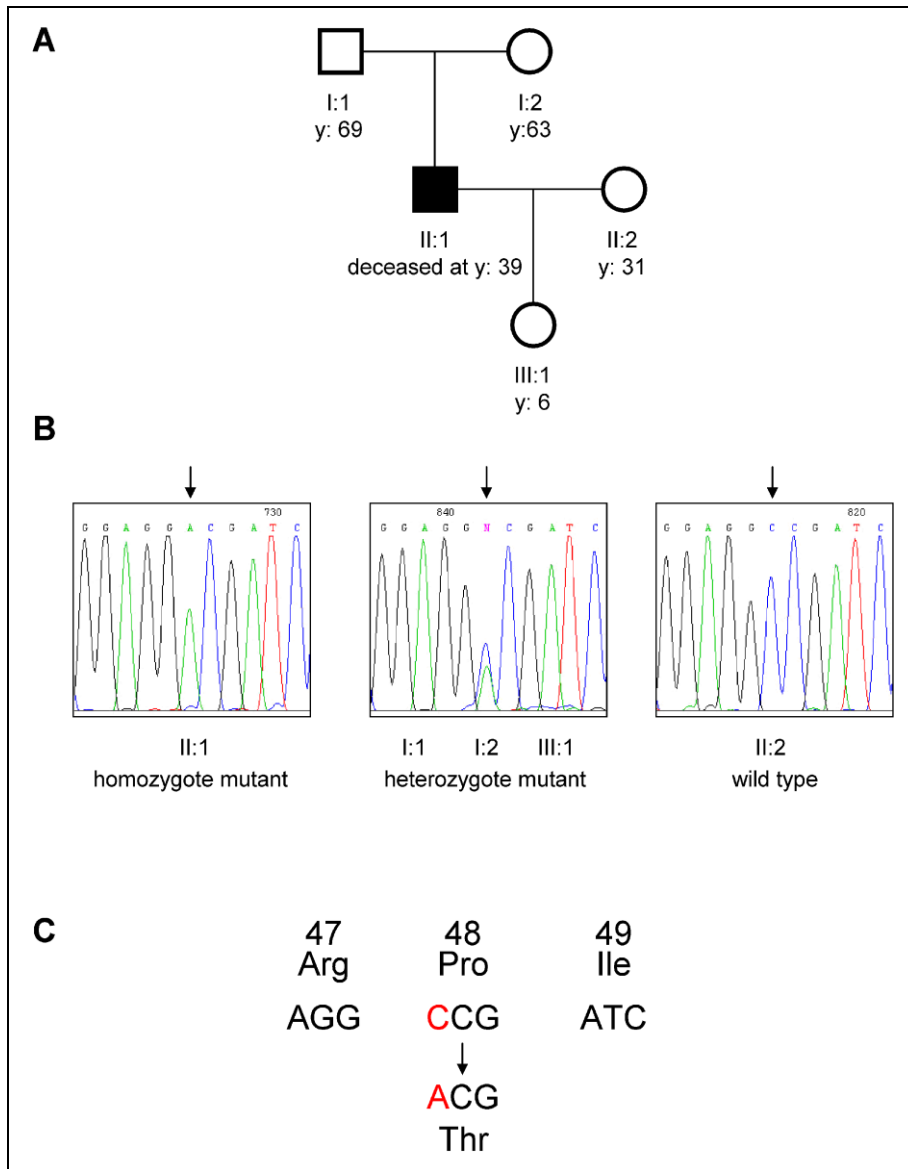
A fiatalkorban, multiplex CAMN-hoz társult többszörös primer MM genetikai predispozícióra utalt, emiatt vérvétel történt és genomi DNS izolálás. A *CDKN2A* gén

exonokat (1A, 1B, 2 és 3) és az *MC1R* gén egy exonját PCR-rel felszaporítottuk és az amplifikonokat a melléktermékektől való megtisztítást követően a Szegedi Biológiai Központban megszekvenáltattuk. A szekvenciák összehasonlítását BioEdit szoftver segítségével végeztük (<http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/BioEdit.html>) (Szell, 2008).

A szekvenciák elemzése során a *CDKN2A* gén 142. nukleotid pozíciójában C>A transziót detektáltunk, amely egy prolin-treonin (P48T) aminosav cserét eredményezett a 48. aminosav pozícióban. A *CDKN2A* gén 1 α exonjában jött létre a mutáció, amely a p16 fehérje második transzmembrán motívumának ötödik aminosavát érinti. Arra való tekintettel, hogy betegünknel a P48T mutáció homozigóta formában volt jelen, folytattuk a családon belüli genetikai vizsgálatokat: a beteg szüleinek, akkor 6 éves kislányának és feleségének tesztelését is elvégeztük (15. ábra). Az ábrán jól látszik, hogy mind a beteg szülei (édesapja és édesanyja), mind kislánya, heterozigóta formában hordozzák a 142C>A mutációt, míg feleségének vad típusú allélje van. Eredményeink szerint igazolható, hogy néhai betegünk szüleitől örökölt egy-egy mutáns allélt, és azt tovább is örököltette kislányára. A *MC1R* gén kódoló régiójának vizsgálatakor igazolható volt, hogy három különböző, jól ismert polimorfizmus követhető a családban: a CGC>TGC (R151C), GTG>ATG (V92M) és CGC>TGC (R142H). Közülük egyet-egyét hordoz a két szülő és a beteg özvegye, míg a betegünknel és kislányánál 2-2 különböző MM-ra hajlamosító *MC1R* gén polimorfizmust is találtunk (XXIV. táblázat).

XXIV. Táblázat *MC1R* polimorfizmusok a *CDKN2A* P48T mutációt hordozó beteg családjában

Nucleotid polimorfizmusok	Aminosav-csere	I:1	I:2	II:1	II:2	III:1
<u>G</u> TG> <u>A</u> TG	V92M	GG	GA	GA	GG	GA
<u>C</u> GC> <u>C</u> AC	R142H	GG	GG	GG	GA	GA
<u>C</u> GC> <u>T</u> GC	R151C	CT	CC	CT	CC	CC



15. ábra A multiplex primer MM-ban szenvedő beteg családfája. A P48T mutációt homozigóta formában hordozza a beteg (II:1) és heterozigóta formában szülei és kislánya (I:1, I:2, III:1) (b-c).

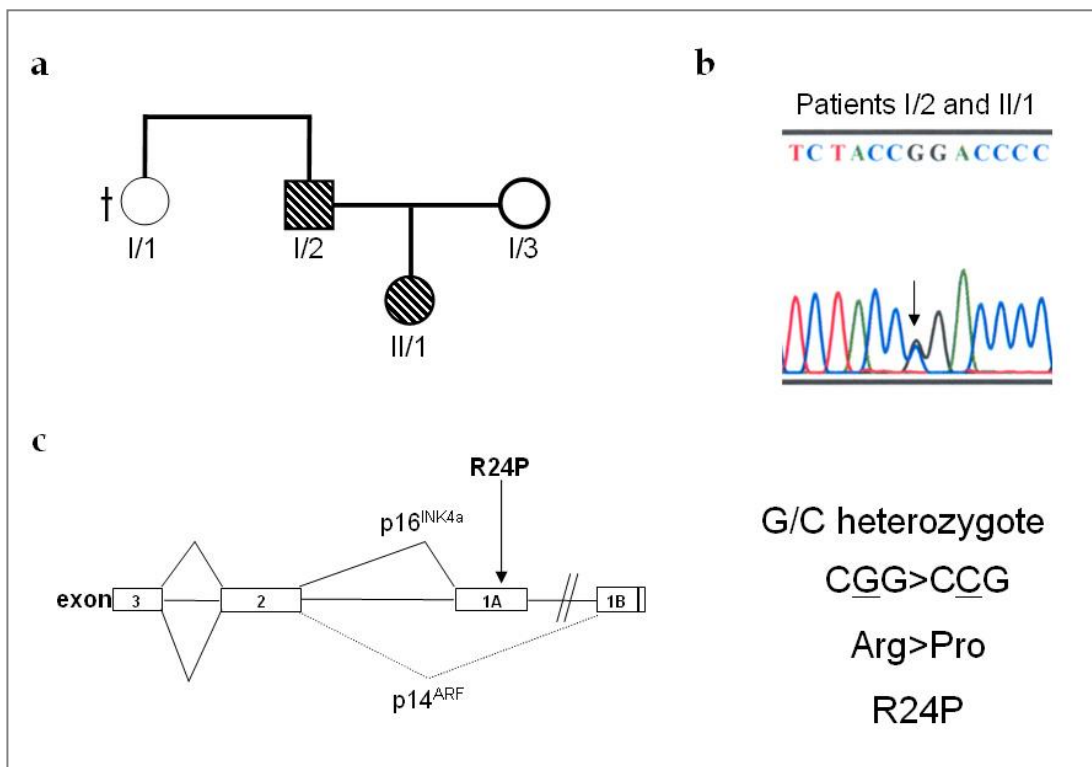
Itt kell megjegyezni, hogy a genetikai vizsgálatok óta eltelt időben néhai betegünk gyermekével kapcsolatosan új adatokkal rendelkezünk. A kislány serdülőkorától kezdődően az anyajegyei folyamatosan szaporodnak és klinikailag atípusos jellegűekké váltak. Az édesapja halálát követően évekig negálta a bőrgyógyászati ellenőrzést, azonban a bal mellén *de novo* létrejövő, gyorsan változó anyajegy miatt ismételten látóköribe került. 2013-ban egy szövettanilag kifejezett melanocyt hyperplasiát és dysplasiát mutató lentiginosus részletet is tartalmazó compound dysplasticus naevus került eltávolításra az emlő területéről. Ezt követően realizálta a gondozás szükségességét.

4.2.2.2 *Heterozigóta R24P CDKN2A genotípus azonosítása többszörös melanoma malignumban, emlő- és hasnyálmirigy rákban szenvedő betegnél és családjában*

A 33 éves nőbeteg a deréktáj bal oldalán lévő verrucosus felszínű anyajegyszerű növedék miatt fordult orvoshoz. A lézió kimetszésre került és a szövettani vizsgálat egy kifehélyesedett, noduláris részletet tartalmazó SSM-re derített fényt (pT2b, Clark II-III, Breslow 1,524 mm, SSM+NM). A szövettani paraméterekhez igazodva reexcízióra és őrszemnyirokcsomó-biopsziára került sor (bal oldali axilla és inguinalis régió), mely szövettanilag negatívnak bizonyult mindkét lokalizációban. Az elvégzett radiológiai vizsgálatokkal további daganatterjedést nem igazoltunk, így az aktuális protokollnak megfelelően a beteg alacsony dóziszú adjuváns interferon α 2a (heti 3x3 millió nemzetközi egység, subcutan) kezelést kapott egy éven át. 18 hónappal az immunterápia befejeződését követően egy tömött csomó jelent meg a bal mellében. A komplex emlővizsgálat során vett vastagtű biopszia szövettani eredménye négy gócban is egy Grade III, invazív ductalis eredetű adenocarcinomának megfelelő daganatot igazolt. Az érintett területről történt MRI vizsgálaton is többgócú emlőfolyamatot találtak, ennek megfelelően definitív ellátásként baloldali mastectomián és radikális axilláris blockdissectión esett át a fiatal nő. Az eltávolított 14 axilláris nyirokcsomó közül kettőben a nyirokcsomó tokját beszűrő emlőrák áttétet találtak szövettani vizsgálattal. Az emlőműtétet követően PET CT vizsgálattal kívántuk pontosan felmérni a daganat disszeminációjának mértékét, melynek során további malignus góc mutatkozott a pancreas vetületében. Hasi MRI vizsgálat egy 2 cm átmérőjű rosszindulatú tumort véleményezett a hasnyálmirigy farki régiójában. A magas CA 19-9 és szérum amiláz szint is alátámasztotta a radiológiai diagnózist. Exploratív laparotómia során egy irresecabilis tumormasszát találtak, mely beszűrte a májat, a lépét és a regionális retroperitonealis nyirokcsomókat is. Szövettani mintavétel történt, mely kezdetben egy metasztatikus adenocarcinomát véleményezett, azonban a további specifikus immunhisztokémiai vizsgálatok segítették az elkülönítő diagnosztikát. A citokeratin 20 és 7, valamint a mucin festés (MUC5AC) révén fény derült arra, hogy az emlőben egy rosszul differenciált CK7+/CK20-/MUC5AC-, míg a hasnyálmirigyben egy közepesen differenciált, CK7+/CK20+/MUC5AC+ adenocarcinoma van. Mindezek alapján egyértelművé vált, hogy a korábban eltávolított MM-on túlmenően, a betegnek két különböző szervből (emlő és pancreas) eredő adenocarcinómája van egyidejűleg. Gemcitabine és cisplatin kombinált kemoterápiát kapott. Ezt követően ismételt laparotómiára került sor, melynek során sem klinikailag, sem szövettanilag nem találtak

maradék daganatszövetet. Az azóta eltelt 6 évben a beteg PET CT-vel történő követése alapján daganatmentes. Ez idő alatt a kemoterápiát követően további három incipiens invazív és két *in situ* korai primer MM került felfedezésre és eltávolításra. A beteg rendszeresen, negyedévente jár bőrgyógyászati-onkológiai ellenőrzésre anyajegyeinek szoros követése céljából és évente az általános onkológián is kontrollálják.

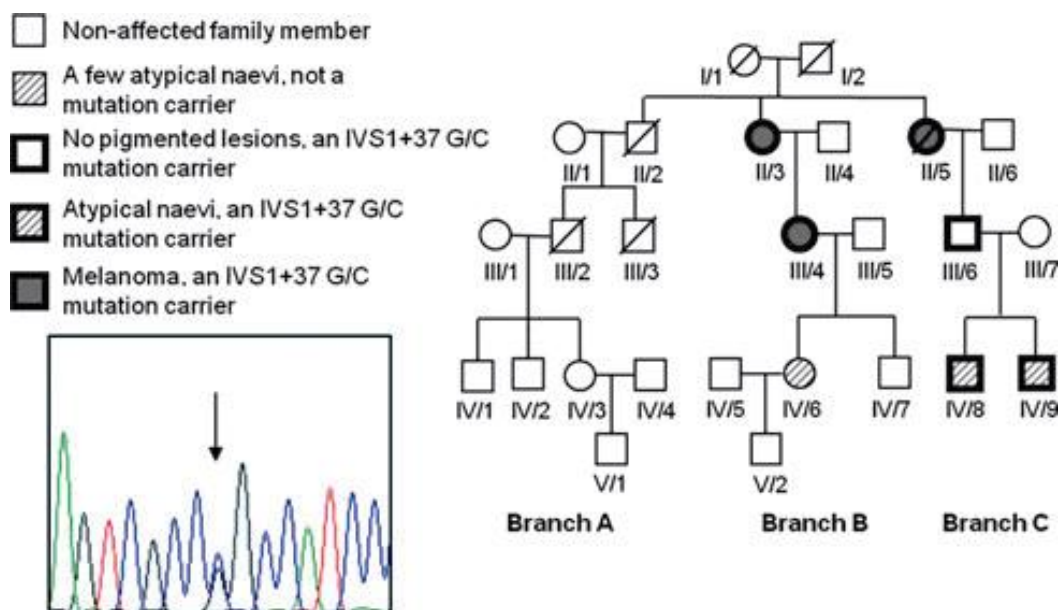
A fiatal nőbetegen a többszörös és különböző szöveti eredetű malignomák jelentkezése, valamint a családjában apai ágon mutatózó különféle rosszindulatú daganatokra (apja gyomor és gégerákban szenvedett, apai nagynénje fiatalon emlőrákban hunyt el) utaló kórelőzményi adatok sarkallták bennünket a genetikai vizsgálat elvégzésére. Így került sor a család - a beteg és szülei- genetikai adatainak elemzésére. Tekintettel a beteg egyéni és családi anamnézisében szereplő emlőrákra, a BRCA1 és BRCA2 gének 15 leggyakoribb „hot spot” mutációjának tesztelése is megtörtént, melyek közül egyik sem volt detektálható (a vizsgálatot egy külső cég, a Delta Bio 2000 Kft. végezte el megbízásunkra). A fiatal emlő, hasnyálmirigy és többszörös MM-ban szenvedő nőbeteg, valamint gége- és gyomordaganattal kezelt édesapja heterozigóta formában hordoznak viszont egy R24P *CDKN2A* mutációt (16. ábra).



16. ábra Családfa a heterozigóta R24P *CDKN2A* mutációt hordozó többszörös primer MM-ban, emlő és gyomorrákban szenvedő fiatal nőbetegnél és szintén R24P *CDKN2A* mutációt heterozigóta formában hordozó gyomor- valamint gégerákos édesapjánál

4.2.2.3 Ritka heterozigóta intronális *CDKN2A* mutáció (*IVS1+37 G/C*) azonosítása egy melanoma malignumot és klinikailag atipusos melanocytás naevus szindrómát halmozottan hordozó családban

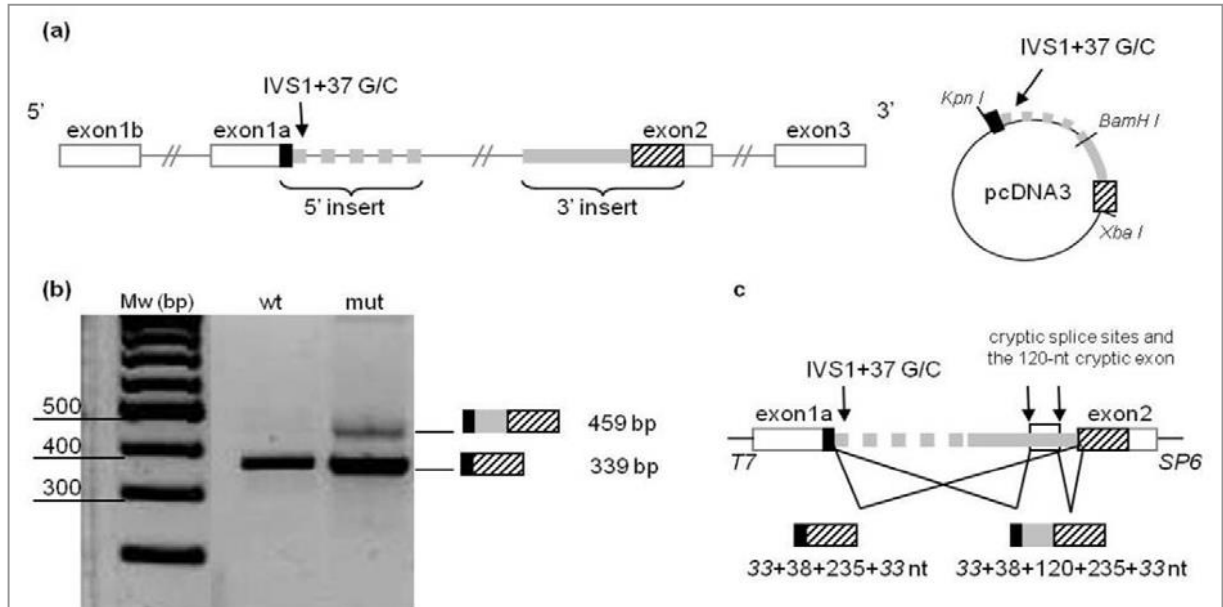
2011-ben egy dél-magyarországi kiterjedt családban végeztünk genetikai vizsgálatokat, akiknél a családtagok között mind a MM, mind a CAMNS halmozottan fordult elő az elmúlt húsz évben. Kimutattuk, hogy közülük többen heterozigóta formában hordoznak *CDKN2A* génjükben egy *IVS1+37 G/C* introni mutációt. Az érintett családtagokat az (17. ábra) bemutatott családfán tüntettük fel.



17. ábra Ritka heterozigóta intronális *CDKN2A* mutáció (*IVS1+37 G/C*) egy MM-ot és CAMNS-t halmozottan hordozó családban

Az érintett első intronban detektált mutáció észlelésünkig mindössze 2 esetismertetésben szerepelt, nem volt bizonyítható kóroki szerepe sem a MM háttérben, sem más tumorok tekintetében (Della, 2001; Orlow, 2007; Pastorino, 2008). Della és munkatársai *in silico* analízisük adatai alapján el is vetették annak kóroki szerepét. *In vitro* minigének segítségével sikerült bizonyítani munkacsoportunknak, hogy az említett mutáció a splicing szabályozásában szereppel bír, így összefüggésbe hozható a MM-ra való megnövekedett hajlammal. A minigén konstrukciókkal HeLa sejteket transzfektáltunk, majd totál RNS-t izoláltunk. A mRNS-t cDNS-sé írtuk át, majd olyan PCR reakciót hajtottunk végre, mely csak a minigénről átíródó mRNS-t detektálta, az

endogént nem. A vad típusú és a mutáns szekvenciát hordozó minigénekkel transzfektált HeLa sejtekben ennek a génszakasznak a kivágódása eltér, ami a detektált mutáció hatására kialakuló splicing aberrációra utal (18. ábra).



18. ábra (a,b,c) *In vitro* minigén eljárás a IVS1+37 G/C CDKN2A intronikus mutáció splicing regulációra kifejtett hatásának tanulmányozására

4.3 Az esztétikai tetoválás és a festékes bőrdaganatok

Az elmúlt néhány évben gyűrűzött be hazánkba a dekoratív tetoválások divatja, mely világszerte régóta tért hódít. Az évezred elején kezdtünk figyelni arra, hogy a tetovált bőrfelület következtében megtévesztő lehet az őrszemnyirokcsomó biopszia során a nyirokcsomók makroszkópos megítélése, mivel a tattoo pigment a nyirokcsomókat szénfeketére festi. Ezen okulva vezettük be a mindennapi gyakorlatba, hogy a MM miatt őrszemnyirokcsomó-biopszián (SNB) áteső betegek bőrgyógyászati státuszában kötelező feltüntetni, és azt a szövettani kéréslapon is megjelölni, hogy az illetőnek van-e tetoválása. Arra 2009-ben figyeltünk fel, hogy a bőrvarrást követően a pigmentált anyajegyek megváltoznak - mi több, malignus átalakulás is mutatkozhat.

Három betegnél tapasztaltuk CAMN kialakulását, illetve egyiküknél egy előzetesen meglévő pigmentált folt malignus transzformációját figyeltük meg a bőrvarrást követően.

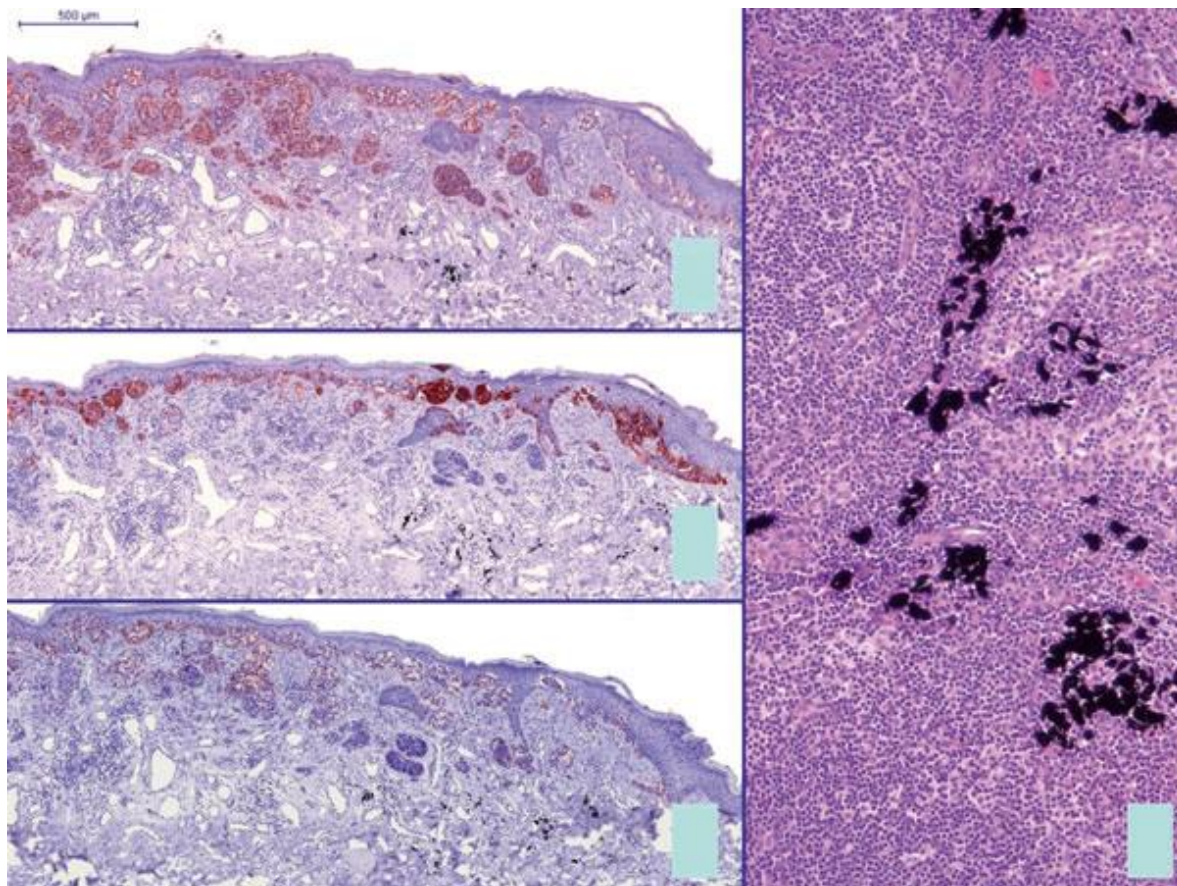
Utóbbi fiatalember (28 éves, Fitzpatrick II. bőrtípusú) bal felkarján egy gyermekkora óta meglévő anyajegye az öt évvel korábban elvégzett, nonfiguratív, fekete vonalából álló

tetoválást követően elkezdett növekedni és viszketni. Klinikai vizsgálatát megelőzően már egy évvel korábban észlelte, hogy sérülékeny, hámló az anyajegynek megfelelően (19. ábra).



19. ábra A bal felkaron lévő tetoválásban kialakult MM klinikai és dermatoszkópos képe

A primer tumort fél cm biztonsági zónával eltávolítottuk és a szövettani vizsgálat igazolta a klinikai gyanút: egy kifehélyesedett, 0,99 mm abszolút vastagságú, $2/\text{mm}^2$ mitotikus indexű, pT1b SSM-ot (besorolás az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2009. szerint) diagnosztizáltunk. Az európai irányelveknek megfelelően a betegnél a primer tumor 1 cm-es biztonsági zónával való reexcízióját és ugyanakkor az SNB-t is elvégeztük. A szövettani értékelés során a tattoo miatt felgyülemelő- felületen értékeléssel a MM metasztázisra megtévesztően emlékeztető- fekete festék felhalmozódást találtunk a vizsgált nyirokcsomóban. Az anamnesztikus adatok ismeretében, további speciális immunhisztológiai festések segítségével igazolható volt, hogy a betegnél nyirokcsomó metasztázis nem állt fenn (20. ábra).

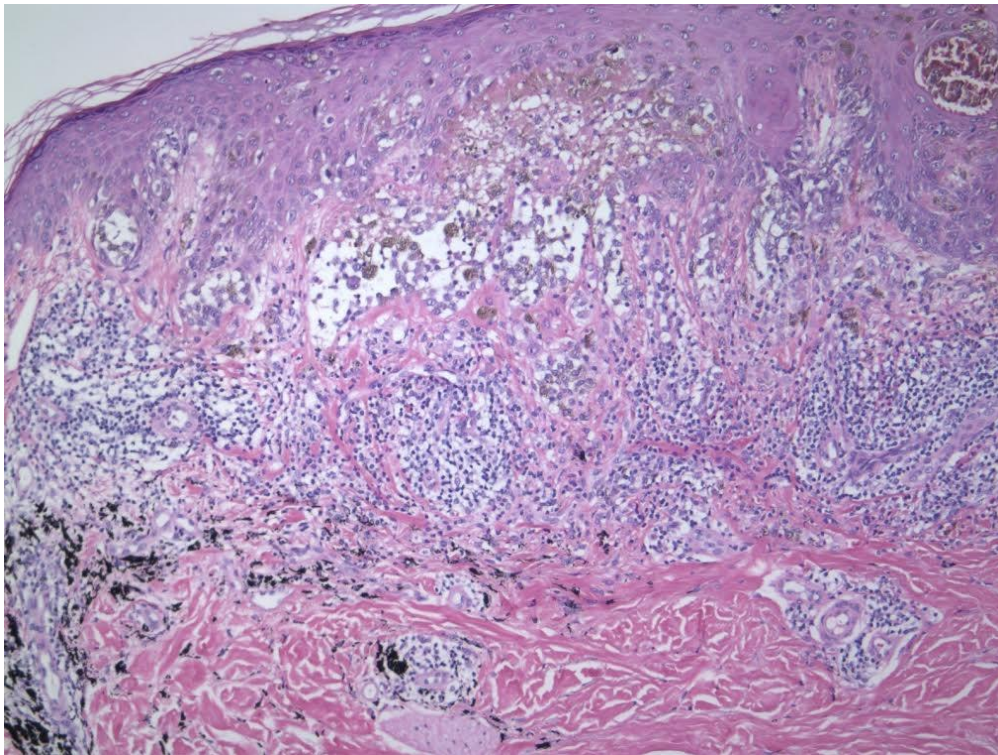


20. ábra *Tattoo pigment és tumor sejtek a primer melanomában (bal felső) S100 (bal középső) HMB45 és (bal alsó) Melan-A immunhisztokémiai festéssel (eredeti nagyítás $\times 10$). (Jobb) Tattoo pigment az őrszemnyirokcsomóban (HE, eredeti nagyítás $\times 5$)*

Mindezek alapján felhívtuk a SNB-t értékelő patológusok figyelmét, hogy a szövettani preparátumokban lévő pigment pontos karakterizálása rendkívül fontos. A másik két közölt esetben anyajegyek változását észleltük klinikailag, akiknél szövettanilag is igazolható volt a korábbi tetoválás okozta trauma nyomán a festékszempcsék mint idegen anyag körüli gyulladási reakció (21-22. ábra).



21. ábra Kifejezett klinikai atípia jeleit mutató naevus a tetoválásban



22. ábra Gyulladásos és sérült rész egy súlyosan dysplasticus naevusban a korábban alkalmazott tattoo pigment következtében (HE, eredeti nagyítás:5x)

4.4 Az Országos Melanoma Nap kapcsán bőrgyógyászati tanácsadásra jelentkezők napozási szokásainak és bőrdaganatokra vonatkozó kockázati tényezőinek értékelése

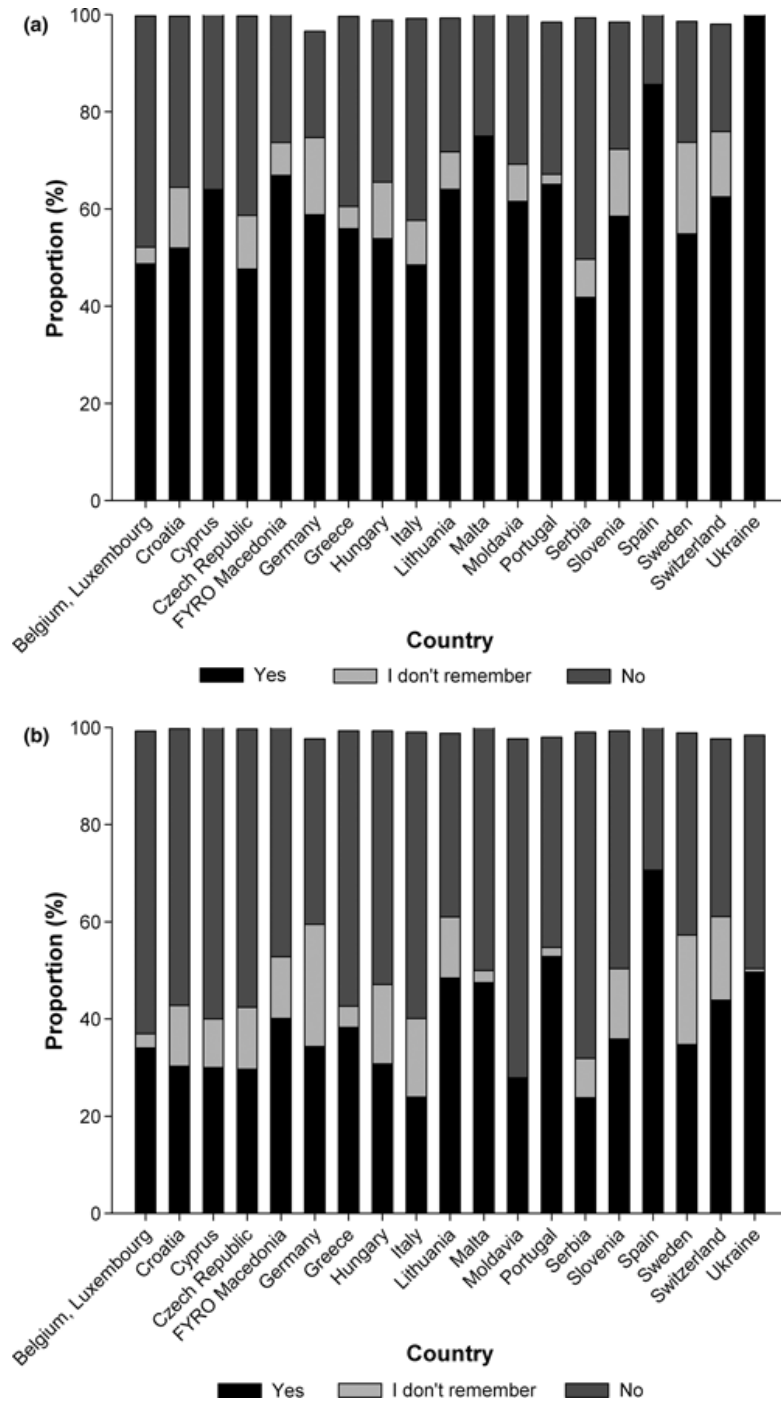
Önkéntes bőrgyógyászati tanácsadásra zömmel fiatal nők jelentkeznek; a közepesen fényérzékenyek egyharmada már gyermekkorában hólyagos napégést szenvedett

A 2009-ben és 2010-ben az EuroMelanoma mozgalom keretében rendezett Országos Melanoma Napra - a médiában megjelent felhívásokra - 4756 fő jelentkezett. Mindannyian önként vállalkoztak arra, hogy az egyénre szabott bőrgyógyászati tanácsadást megelőzően standardizált kérdésekre válaszoljanak. A bőrszűrésre jelentkezők 73%-a volt nő, átlagos életkoruk 37 év. A jóval kisebb hányadban megjelenő férfiak átlagosan 34 évesek voltak. A résztvevők többsége magasabb iskolai végzettséggel rendelkezett, 41% egyetemet, míg 38% középiskolát végzett. A jelentkezők 2/3-a III-IV. bőrtípusú, azaz kezdetben lepiruló, majd később barnuló volt a Fitzpatrick-féle beosztás alapján (64%), akiknek egyharmada elmondása szerint gyermekkorában súlyos napégést szenvedett. A súlyos napégés, mint MM kockázati tényező, más európai országok átlagánál nem magasabb. Az ennél világosabb bőrtípusúak fele szenvedett napégést, mely szintén átlagosnak mondható európai viszonylatban (23. ábra A, B).

A 35 év alatti diplomás nők egyharmada rendszeresen szoláriumozik hazánkban

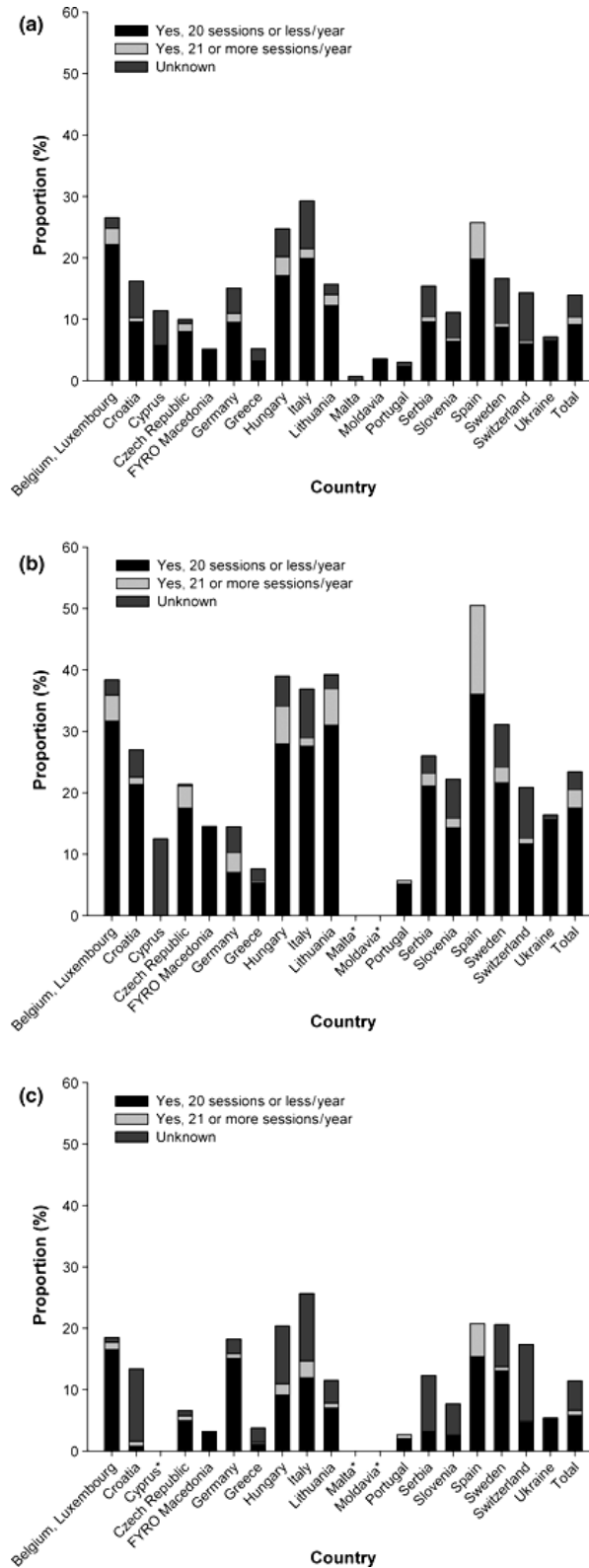
Ami ennél elkészerítőbb, hogy összességében a jelentkezők 20%-a - közülük a 35 év alatti nők egyharmada- a rendszeresen szoláriumozók közé tartozott (24. ábra). Ha arra gondolunk, hogy a résztvevők nagyobb hányada magasan iskolázott, ez még inkább rémisztő. Összehasonlítva más európai országok résztvevőinek szoláriumozási szokásaival, jóval az átlag feletti a hazai adatok ezen a téren.

dc_1030_15



23. ábra Korábban napégést szenvedettek aránya (%) az EuroMelanoma kampányban résztvevők között Európában (a) I-II. fototípusú és (b) III-VI. fototípusú egyének körében

dc_1030_15



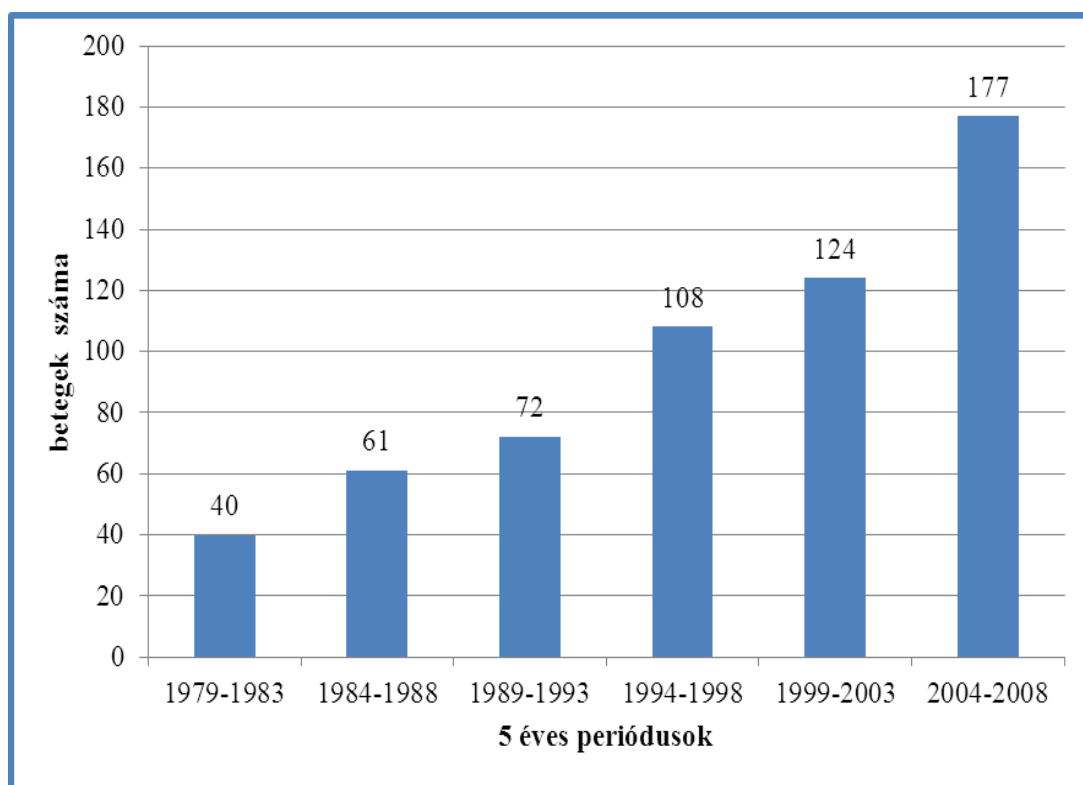
24. ábra EuroMelanoma kampány keretében megjelentek szoláriumozási szokásai Európában. (a): összes megjelent körében, (b) 35 év alatti nők (c) és a 35 év alatti férfiak tekintetében

4.5 A melanoma malignum prognosztikai faktorainak változása Szegeden az elmúlt 30 évben

A MM diagnózissal kezelt közel ötezer beteg közül azokat a szegedieket választottuk ki a MM prognosztikai faktorok változásának értékelésére, akik 1979. január 1-től 2008. december 31-ig kerültek klinikánkra, és az így szelektált 599 páciens adatait dolgoztuk fel.

Ötszörösére nőtt harminc év alatt a MM-ban szenvedő betegek száma Szegeden

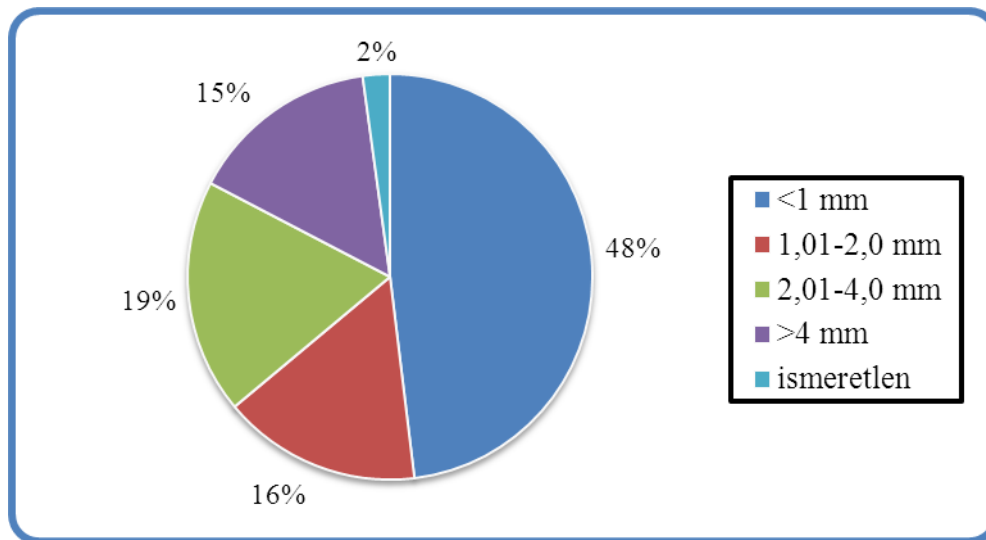
A szegedi MM-os betegek száma jelentősen növekedett annak ellenére, hogy város lakossága a KSH adatai alapján szignifikánsan nem változott a harminc év során. 1979 és 2008 között a MM-ok abszolút száma a városban közel ötszörösére emelkedett, mely az 5-éves csoportokban ábrázolva is jól látszik (25. ábra).



25. ábra MM-ban szenvedő szegedi lakosok száma (n=599,1979-2008.)

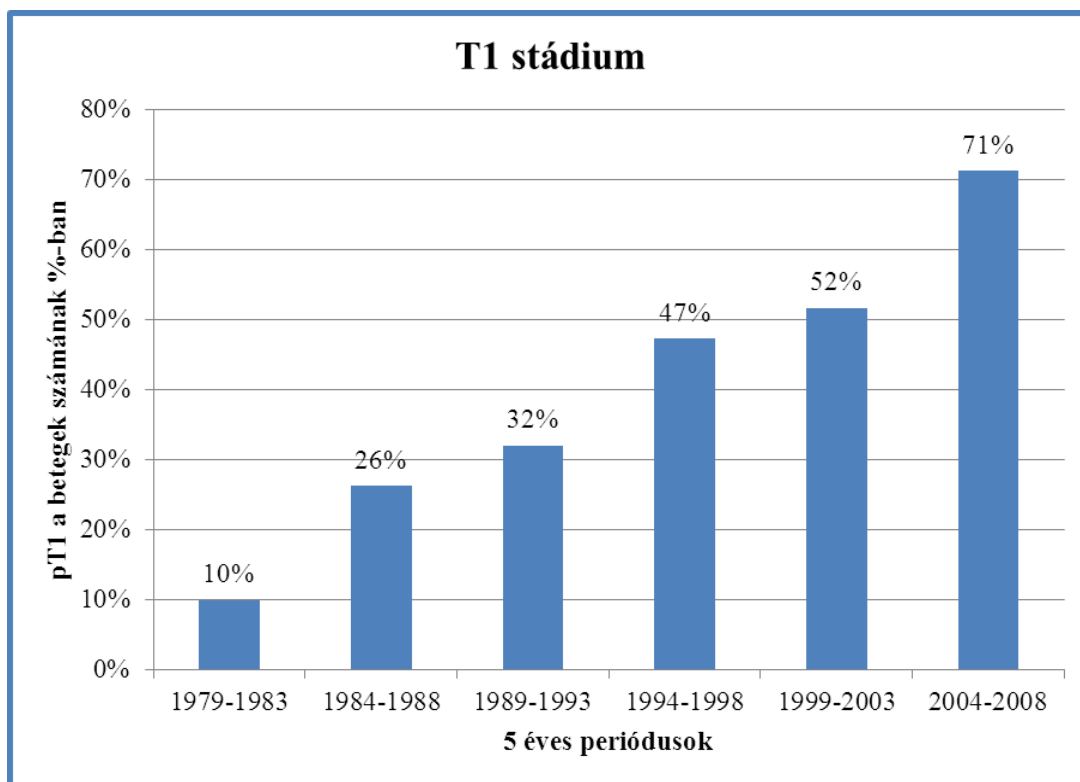
A jól gyógyítható primer tumorok aránya jelentősen nőtt, viszont a fatális kimenetellel járó vastag MM-ban szenvedő betegek abszolút száma nem változott az elmúlt három évtizedben Szegeden

A MM súlyosságára vonatkozó két legfontosabb prognosztikai faktor a primer tumor vastagsága és az invázió mélysége, így ezek a paraméterek kerültek elemzésre. Manapság igen fontos a kórjóslat megítélésében az ún. őrszem-nyirokcsomó szövettani vizsgálata (SNB) is. Igazodva a nemzetközi standardokhoz, az SNB rutin eljárásként csak 1999 után került bevezetésre intézetünkben, így ennek hatását a jelen vizsgálatban nem értékeltük.

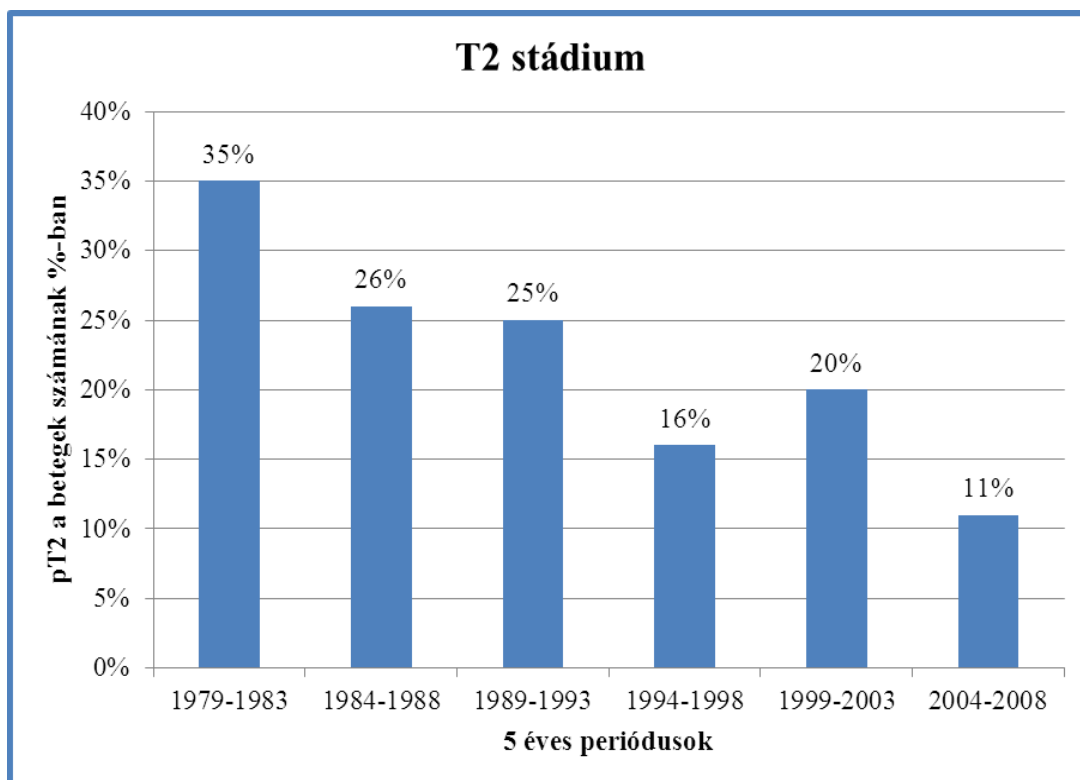


26. ábra A Szegeden élő MM-os betegek tumorvastagság szerinti megoszlása (n=599, 1979-2008.)

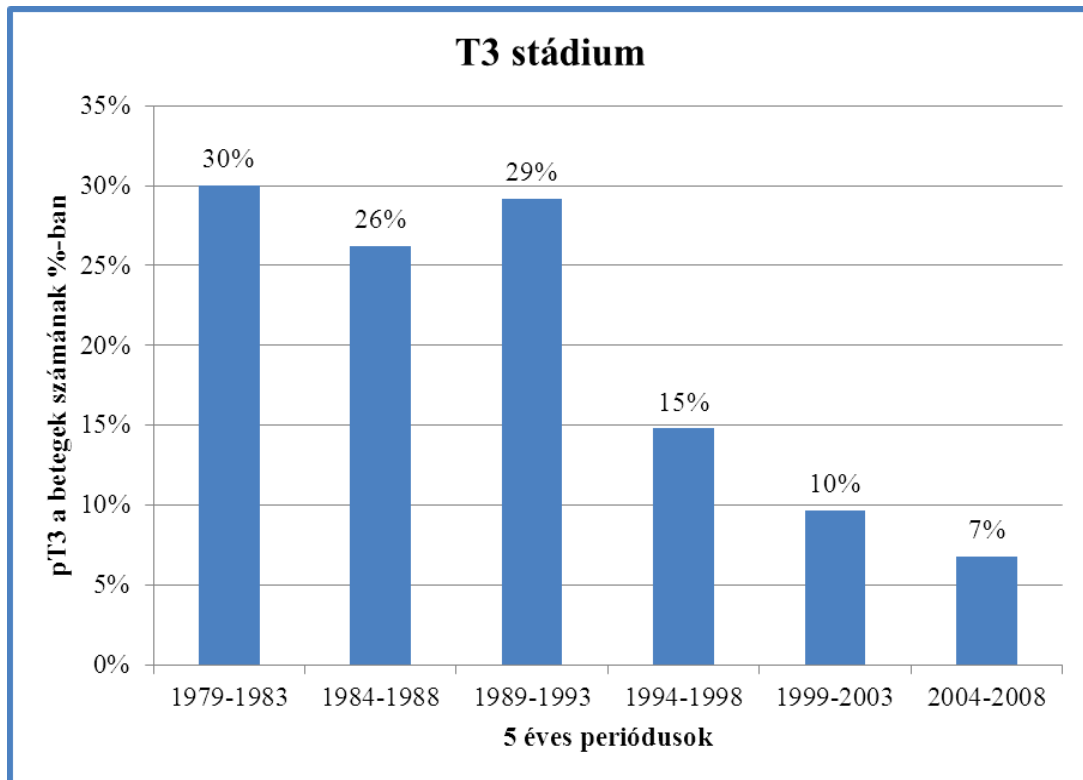
Ha a betegek tumorvastagságra vonatkozó adatait összesítve értékeljük, a diagnózis időpontjában a tumorvastagság a betegek közel felénél (48%) nem éri el az 1 mm-t (26. ábra). Öt éves periódusokban vizsgálva az adatokat jól látszik, hogy a T1 (27. ábra) tumorok aránya folyamatosan növekszik, míg a T2 (28. ábra), T3 (29. ábra) és T4 (30. ábra) csoportba tartozó daganatok aránya folyamatosan csökken az évek során. Míg az első öt évben a vékony, 1 mm alatti primer tumorok mindössze az összes festékes malignomák egytizedét (10%) adták, addig az utóbbi 5 évben ezeknek a daganatoknak az aránya meghaladta a 2/3-t (71%).



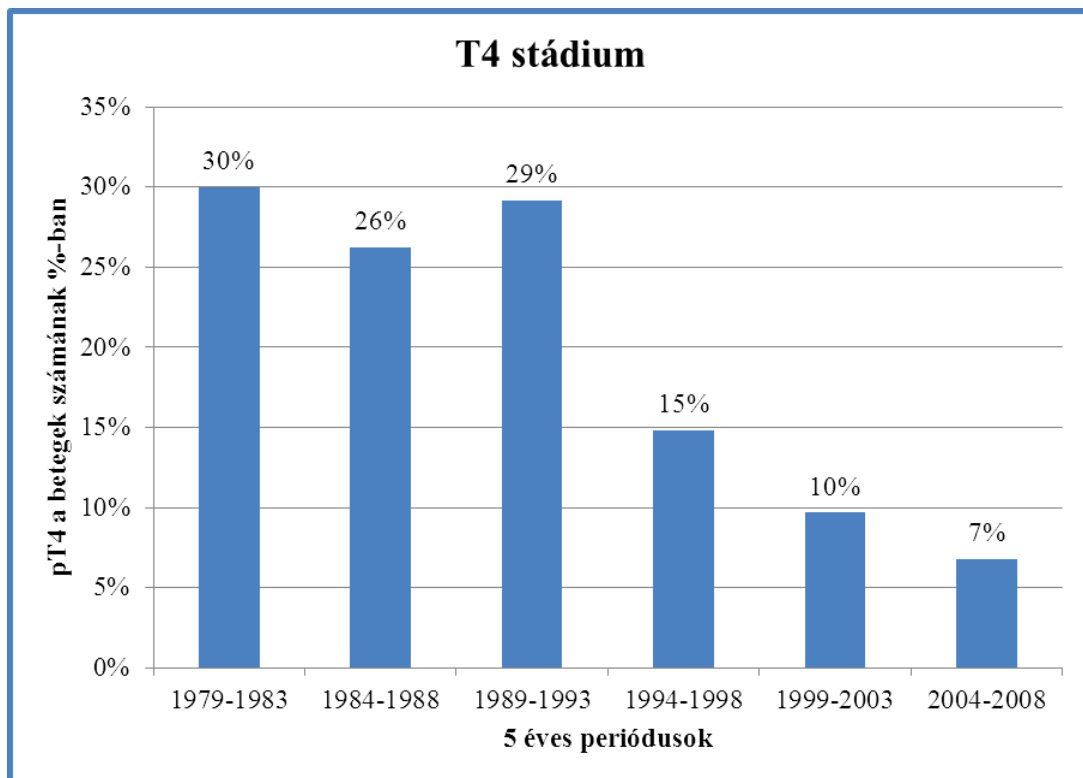
27. ábra A T1 (1mm alatti) tumorvastagságú MM-ok aránya 5 évenként (%)



28. ábra A T2 (1,01-2,0 mm) tumorvastagságú MM-ok aránya 5 évenként (%)

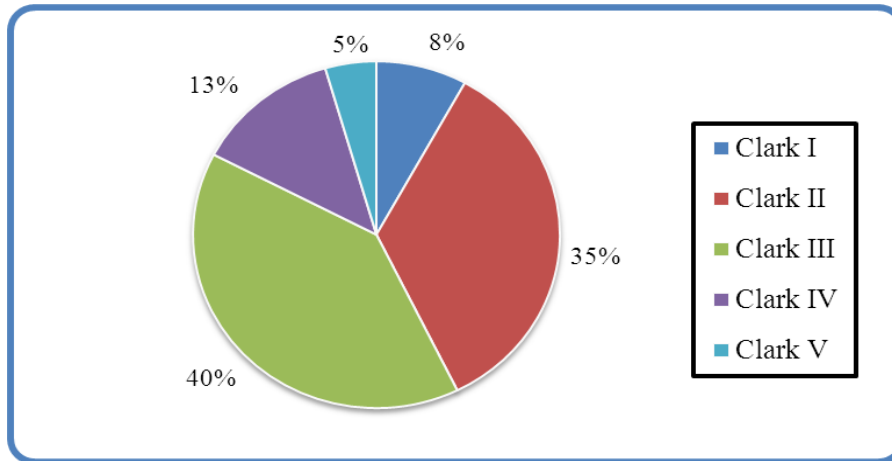


29. ábra A T3 (2,01-4,0 mm) tumorvastagságú MM-ok aránya 5 évenként (%)



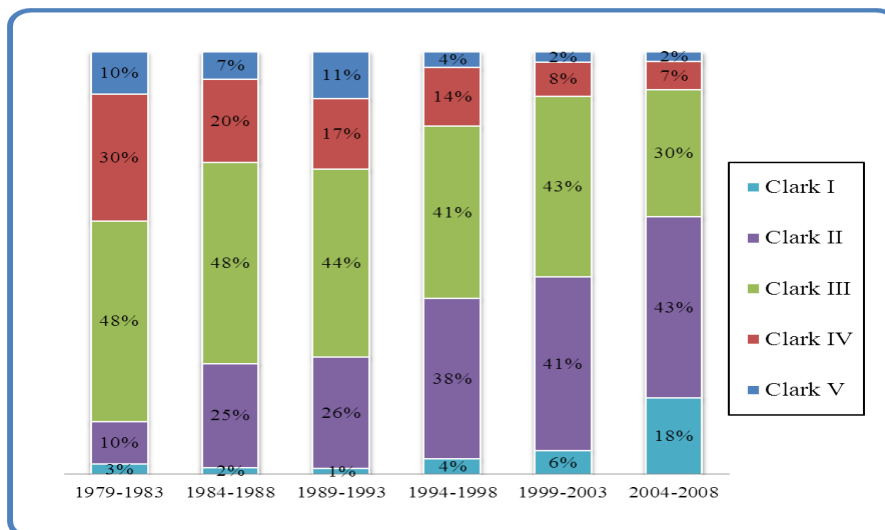
30. ábra A T4 (4 mm feletti) tumorvastagságú MM-ok aránya 5 évenként (%)

Emellett mindenféleképpen kiemelendő, hogy a T4 stádiumban lévő daganatok aránya lecsökkent, mindössze az esetek 7%-ban találkozunk elhanyagoltabb esetekkel, azonban abszolút számot tekintve ez sajnos megegyezik a harminc évvel korábbival.



31. ábra A MM-os betegek Clark-féle inváziós mélység szerinti megoszlása Szegeden 1979 és 2008 között (n=599)

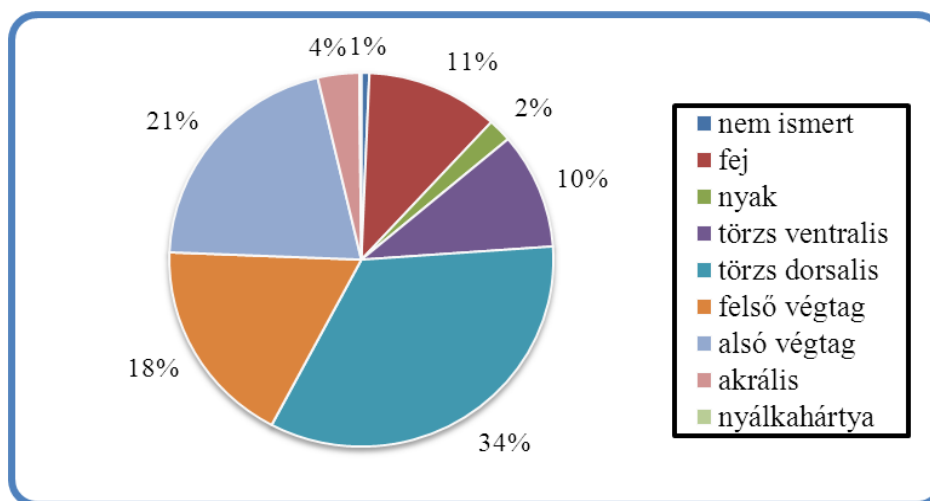
A 31. ábrán látható összesített diagramról az látszik, hogy az elmúlt harminc évben a MM-ok több mint kétharmada (75%) a Clark II-III. mélységig terjedt, ami azt jelenti, hogy a tumorok nagy része a papilláris dermis rétegéig szűri be a bőrt, kisebb és nagyobb tumorsejt-fészkeket eredményezve az irhában. 5 éves csoportokba lebontva (32. ábra) az eredményeket jól látszik, hogy az első öt éves időszakban a daganatok nagy része a Clark III-IV. kategóriába tartozott (78%), míg ugyanez a kockázati csoport a legutolsó periódusban mindössze a kezelt betegek 37%-t teszi ki.



32. ábra Az MM inváziós mélység szerinti megoszlás 5 évenként (%)

A Clark szerinti inváziós mélység prognosztikai értéke napjainkban háttérbe szorult, mivel csak az 1 milliméternél vékonyabb daganatok esetén veendő figyelembe a jelenleg érvényben lévő TNM beosztás szerint. Öröndetes, hogy napjainkra Szegeden a Clark I., azaz az *in situ* formában felismert MM-ok százalékos aránya a 18%-ot is meghaladja, ami hatszorosa a harminc évvel ezelőttihez képest. A legrosszabb prognózisú, subcutan zsírszövetet infiltráló, Clark V. inváziós mélységű daganatok aránya viszont ötödére csökkent a szegedi MM-os betegek között.

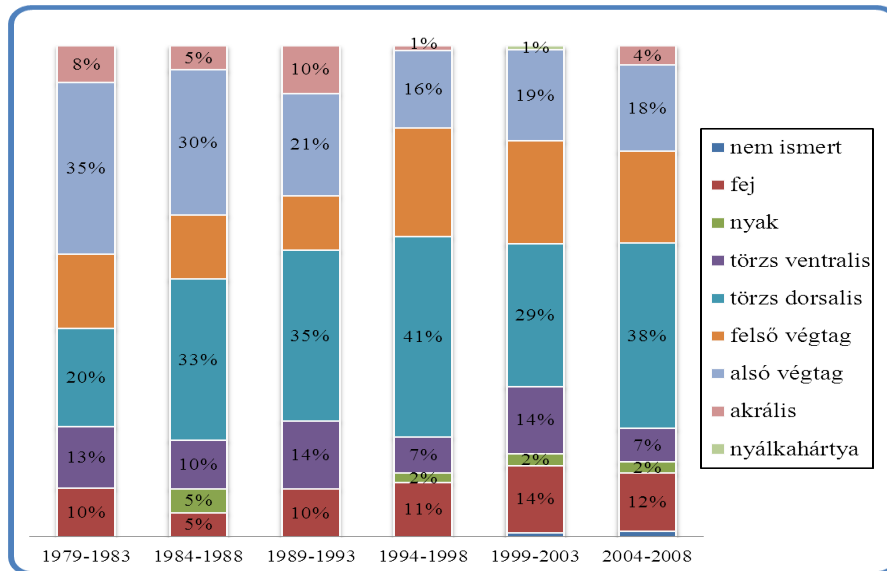
Az intermittáló napfény-expozíciónak kitett hát bőrén lévő MM-ok aránya jelentősen megnőtt, viszont a krónikusan napfénynek kitett fej-nyak régióban lévők hányada változatlan maradt a harminc év alatt



33. ábra Szegedi MM-os esetek megoszlása a tumor lokalizáció szerint (n=599, 1979-2008)

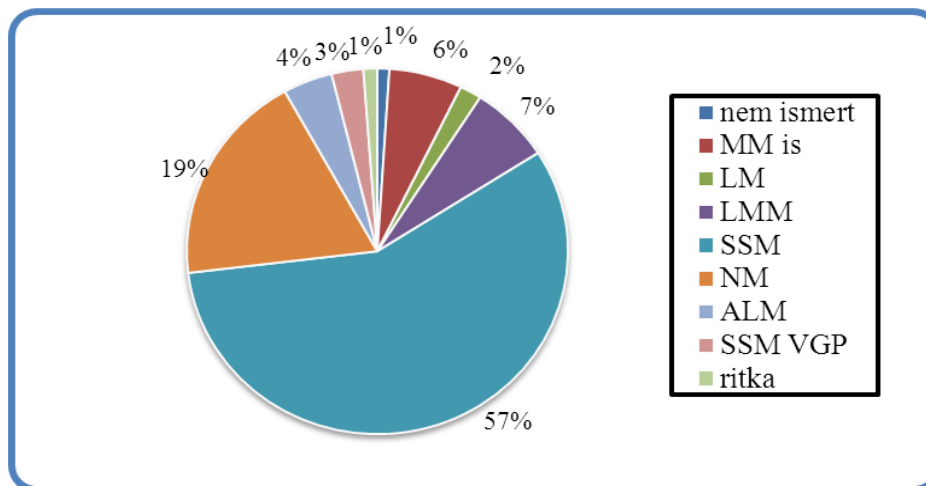
Fontos információt hordoz magában a tumor elhelyezkedésének értékelése is. Az eltelt harminc év alatt a legtöbb szegedinél a törzsön (44%), ezen belül is a háton (34%) elhelyezkedő MM-ot találtunk (33. ábra). Jelentős hányadot képviseltek a végtagokra lokalizált MM-ok (39%). Megjegyzendő, hogy a klinikai tapasztalat alapján a napégés a legtöbb betegnél a hátat és a végtagokat érinti. 5 éves bontásban vizsgálva az adatokat, a MM testtájak szerinti elhelyezkedésében is vannak változások a vizsgált időszakban (34. ábra). Harminc évvel ezelőtt a daganatok egyharmada (35%) a betegek alsó végtagján jelent meg, míg a háton találtuk minden 5. MM-ot (20%). Manapság megfordult az arány (18% alsóvégtag, 38% hát), és főleg a törzsön, azon belül is a háton fedezzük fel a legtöbb MM-ot. A vizsgált harminc év leforgása alatt a fejen és a felső végtagon lévő daganatok megoszlási aránya viszont lényegesen nem változott, míg a mellkason és az akrálisan

kialakult elváltozások aránya a felére csökkent, abszolút számuk viszont alig változott. Mindez indirekt módon jelezheti, hogy a hátunkat egyre többet „mutatjuk meg” a napnak és nem tartjuk be a fényvédelmi előírásokat. A nem részletezett többi bőrfelszín és a nyálkahártyákon megjelenő MM-ok aránya elenyésző a vizsgálati betegek csoporton belül.



34. ábra A MM lokalizáció szerinti megoszlása 5 évenként Szegeden

Az agresszív NMM aránya jelentősen csökkent, míg a SSM-ben szenvedők hányada folyamatosan nőtt Szegeden

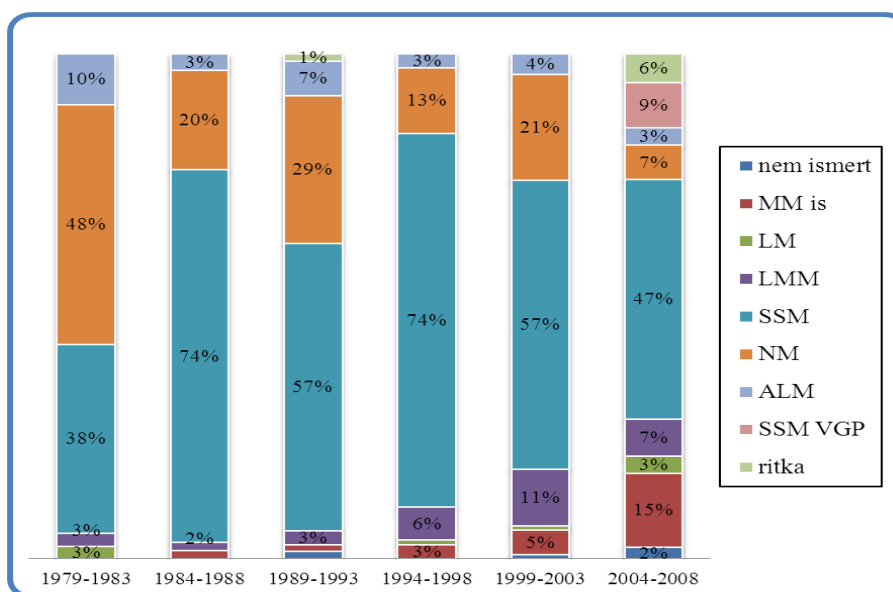


35. ábra A Szegeden élő MM-os betegek megoszlása a daganat szövettani típusa alapján (n=599, 1979-2008)

Az összesített adatok alapján a szegedi MM-os betegek közel kétharmadánál (57%) SSM-ot diagnosztizáltunk. Az agresszívebb NMM altípus 19%-kal a második helyet foglalja el a sorban (35. ábra).

5 éves periódusokban ábrázolva az adatokat (36. ábra) a legszembetűnőbb változás a MM noduláris (NMM) altípusának igen jelentős csökkenését jelenti. 30 éves periódus alatt 48%-ról 7%-ra mérséklődött a legagresszívebben viselkedő formaként számon tartott NMM-ban szenvedők aránya. A szegedi betegeknél 1984-től zömmel felszínesen terjedő melanomát (SSM-ot) diagnosztizálunk. A vizsgált betegcsoportban 9%-ban találtak a patológusok olyan SSM-ot, ahol a daganatban vertikális növekedési fázis (SSM VGP), azaz noduláris részlet is kifejlődött. Általában a SSM-k lassabban, sokszor évekig növekednek, míg a NMM-ok gyorsabban, inkább hetek, mint hónapok alatt terjednek. A noduláris részlet kialakulása az SSM-n belül arra utal, hogy az adott betegnél a daganat időben felismerhető lett volna, ha az illető korábban orvoshoz fordul, vagy megfelelően képzett szakember vizsgálja. Lefordítva a számokat, véleményünk szerint még mindig vannak tartalékok a másodlagos prevenció terén, hisz a fenti adatokat figyelembe véve minden 10. esetben késett a MM felismerése még a közelmúltban is Szegeden.

Örömteli, hogy csupán a hámot érintő MM (*in situ* és lentigo maligna) a második leggyakrabban előforduló csoportot alkotja az utóbbi 5 évben (18%). A lentigo maligna melanoma (LMM=7%) és az acrolentiginosus melanoma malignum (ALMM=3%) altípusok mindvégig alig kisebb arányban voltak jelen.

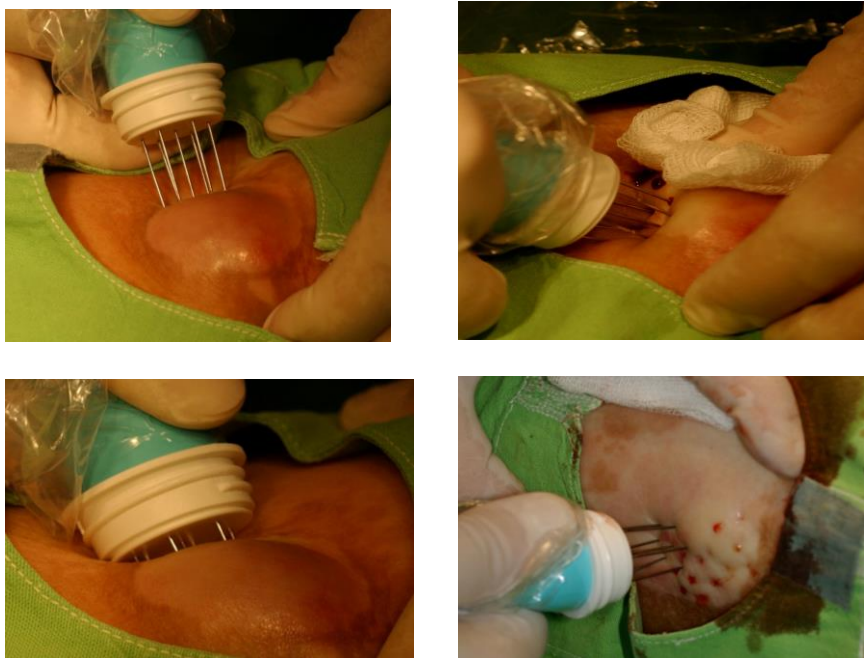


36. ábra MM szövettani altípus szerinti megoszlása 5 évenként (% , 1979-2008)

4.6 Az elektrokemoterápia hatásának vizsgálata a melanoma malignum *in transit* bőrátéteiben

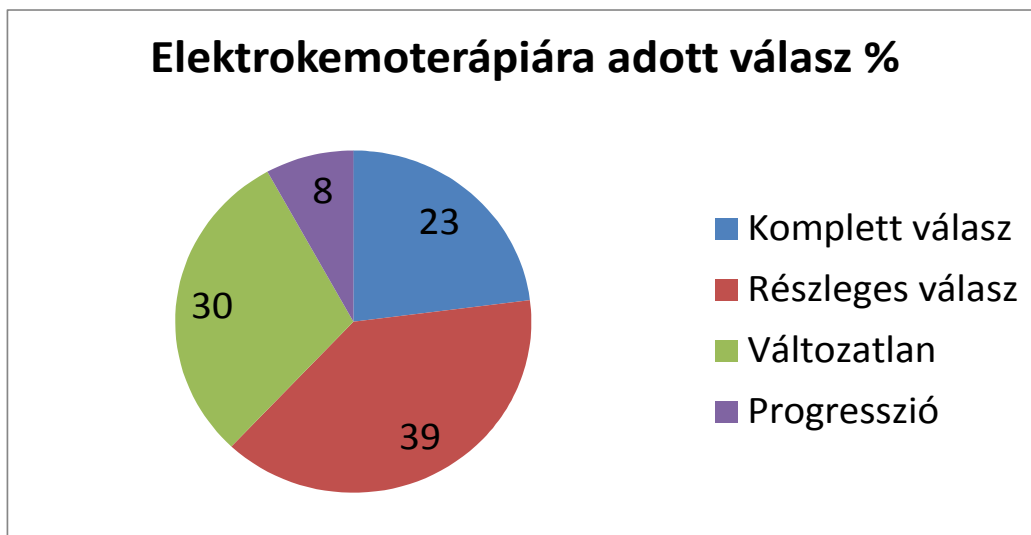
A nagyobb méretű MM bőrátétek kétharmada még sugárkezelést követően is regrediált az ECT kezelés hatására

Nagyság szerint a következő 3 csoportba soroltuk a vizsgált MM bőrátétes csomókat: kicsi ($<0,1 \text{ cm}^3$), közepes ($>0,1$ és $<0,5 \text{ cm}^3$), és nagy ($>0,5 \text{ cm}^3$). Betegeink bőrátétei zömmel meghaladták a $0,5 \text{ cm}^3$ -es nagyságot, de sikeresen kezeltünk $4,7 \text{ cm}$ átmérőjű, azaz 185 cm^3 térfogatú csomót is. A méretbeli különbségek mellett széles skálán mozgott a kezelt áttétek száma is (1-25, átlag 12) az egyes esetekben (37. ábra). Mi több, eseteinknél az ECT kezelésre zömmel előzetes sugárkezelést követően került sor.



37. ábra: Elektrokemoterápiás kezelés cutan MM bőrátétek esetén hexagonális tűelektróddal

Legalább 2 hónappal a kezeléseket követően az áttétek közel kétharmadában (62%) jelentősen visszafejlődött a tumor, ebből 23%-ban volt teljes, míg 39%-ban részleges a regresszió a WHO kritériumoknak megfelelően (WHO, 1997). Az elváltozások 30%-ában nem észleltünk lényeges változást, míg a kezelt tumoros csomók mindössze 8%-a nőtt a megfigyelési periódusban (38-39. ábra).



38. ábra *Elektrokemoterápiával kezelt in transit melanoma bőrmetasztázisoknál észlelt terápiás válaszok a WHO kritériumok alapján (%)*



39. ábra *Multiplex in transit MM bőráttek az alsóvégtagon ECT kezelés előtt és 3 kezelést követően*

4.7 Az elektrokemoterápia Gorlin-Goltz szindrómában

Gorlin-Goltz szindrómában szenvedő betegeknél a multiplex basaliomák kezelésében is magas hatékonyságú az ECT

A vizsgálat keretén belül 2009. júniustól 2011. januárig 99 basalioma kezelését végeztük el 3 Gorlin-Goltz szindrómában szenvedő betegnél. Nagyszámú, 25-38 BCC kezelésére került sor mindegyik betegnél, így mindhármuknál - hasonlóan, mint a bőráttétes MM-os pácienseknél - a bleomycin intravénás alkalmazásával (15m/m² dózisban), Cliniporator TM eszközzel (IGEA Ltd, Modena, Italy) elvégzett ECT-ra általános érzéstelenítésben került sor. Egy beteg négy, míg a másik kettő csak egy-egy alkalommal esett át az ECT kezelésen. 28 BCC (28%) az arcon és a nyakon helyezkedett el, míg 71 a törzsön (72%). A kezelt daganatok átmérője 3-22 mm (átlag: 9,4 mm) volt. 99%-ban értünk el kedvező hatást a kezeléssel. 86 daganatnál (87%) komplett, míg 12 BCC esetén parciális regressziót tapasztaltunk a kontroll vizsgálatok során. Mindössze egy daganatnál nem láttunk semmiféle változást az ECT-t követően. 2-20 hónapos követés alatt egyik kezelt területen sem találtunk recidívát. A kiváló kozmetikai eredménnyel nemcsak a kezelő személyzet, hanem maguk a betegek is nagyon elégedettek voltak (40. ábra). A kezelés után 3 hónappal két esetben szövettani mintavétel történt a klinikailag komplett regressziót mutató daganatok közül: az egyik mintában nem volt maradék daganatszövet, míg egy arcról vett másik mintában, a hegesedés mellett, egy mikroszkópikus gócban BCC sejtfészkeket lehetett felfedezni.

Enyhe fokú és átmeneti jellegű mellékhatásokat tapasztaltunk az ECT során. Nem volt ritka a mérsékelt bőrpír és a duzzanat a kezelt területen. Elvértve némi sebfájdalom is kísérte a kezeléseket. A beavatkozás során, az elektromos impulzusok leadásának pillanatában izomösszehúzóds, izomrángás következik be. Ennek tulajdonítható, hogy a kezelés másnapján a betegek izomlázszerű panaszokról, enyhe izomfájdalomról számoltak be. Sem a bleomycinre jellemző (tüdőfibrosis, flagellált hyperpigmentáció, vérképzési zavarok, stb.), sem attól független szisztémás mellékhatást nem észleltünk egyik betegnél sem. A tüelektrodák szúrásának helyét egy hónapig lehetett követni és a kezelés hatására a daganat központjában kialakult felületes elhalás körülbelül 2-3 hétig látszott. A betegek a 25-32 percig tartó rövid altatás és a műtét után alkalmazott fájdalomcsillapítók mellett nem panaszkodtak jelentős fájdalomról sem. 1 napos klinikai megfigyelést követően a páciensek otthonukban gyógyultak.



40. ábra Gorlin-Goltz szindrómában szenvedő beteg multiplex basaliomákkal az arcán kezelés előtt és a 4. ECT kezelést követően 1 hónappal

5 MEGBESZÉLÉS

5.1 A bőrön lévő festékes anyajegyek különböző típusainak előfordulási gyakorisága és azok konstitucionális tényezőkkel való összefüggése

Az ezredforduló előtt az anyajegyek gyakoriságára vonatkozóan még nem rendelkezünk átfogó hazai adatokkal. Következésképpen azt sem lehetett előre látni, hogy az egészséges tinédzserek mekkora hányada tartozik a MM szempontjából fontos rizikó csoportot képviselő, sok festékes anyajegyét hordozó egyének közé.

Felmérésünkben a gimnáziumi tanulók (14-18 éves) egynegyedénél találtunk CAMN-t, mely az irodalmat áttekintve magasnak látszik. Mindezen túl, kétharmadnál több volt azoknak az aránya a gimnáziumi tanulók közül, akik sok, de legalább 10 CMN-t is hordoztak a bőrükön (Csoma, 2008a; Csoma, 2008b). Az idősebb korosztály vizsgálatakor a munkahelyi szűréseken is azt találtuk, hogy a CAMN gyakorisága igen magas volt, az 1968 után születettek között már a 36%-ot is elérte (Oláh J., 2009). A felsorolt adatok a régióknak lakosságának igen magas MM kockázatára utalnak.

Iskolaszűréseken Rivers és munkatársai 6-15 éves ausztrál gyerekeket vizsgáltak és azt találták, hogy míg a 6 évesek között csak 3,9%-ban, addig a 15 éveseknél már 21%-ban van a bőrükön a MM kialakulása szempontjából legfontosabb fenotípusos markerként számon tartott CAMN (Rivers, 1995). Litvániában hasonló korcsoportot vizsgálva (14-16 éves) 16%-os, míg olasz iskolásoknál (13-14 éveseknél) 20,9%-os gyakorisággal találtak atípusos anyajegyét a bőrükön (Carli, 1998; Valiukeviciene, 2005). Ballone viszont jóval magasabb, 37,2%-os CAMN prevalenciát talált dél-olasz fiatalokon (18-19 éveseknél) (Ballone, 1999). Green és munkatársai tanulmánya szerint a 7-11 éves gyerekek 13%-án találtak legalább 1 CAMN-t (Green, 1989).

A gimnáziumi szűréseink során tapasztaltak megerősítik azt a becsült tendenciát, mely szerint a MM gyakoriságának világszerte várható növekedése a jövőben sem fogja elkerülni régióinkat.

A veleszületett anyajegyek (CN) is magasabb arányban fordultak elő az általunk vizsgált tinédzser csoportban, főleg a barna hajúak között (7,66%), mint máshol. Irodalmi adatok szerint kaukázusi típusú újszülötteken végzett vizsgálatokban 1-2%-nál lelhető fel a bőrön festékes anyajegy (Alper, 1983; Kahana, 1995; McLaughlin, 2008; Rivers, 1990).

Az ikervizsgálatokban - a kórtörténeti adatokat is figyelembe véve- 119 vizsgálati alanyból 19-nél (15,9%) találtunk CN-t, azonban közülük egy sem volt nagyméretű (Csoma, 2011). Néhány évvel később Csoma Zsanett kolléganóm munkatársaival 2289, átlagosan 3 napos, Szegeden született baba bőrét vizsgálta meg, melynek során mindössze 27 esetben (1,2%) talált valódi CN-t (Csoma, 2014). Ezek az új adatok mindenképpen felhívják a figyelmet arra, hogy a CN esetén a kórtörténet nem mindig megbízható, felnőttkorban az anyajegyek külleme alapján viszont semmiféleképpen nem dönthető el (hacsak nem egy több centiméter átmérőjű óriás CN-ról van szó), hogy a kérdéses naevus veleszületett, avagy szerzett. A MM kockázat szempontjából elsősorban a nagyobb méretű CN-nak van jelentősége, mivel ezek bőrgyógyászati ellenőrzése már születéstől kezdve fontos ahhoz, hogy az esetleges malignus transzformációt időben felfedezzük.

A CMN és a CAMN együttes előfordulása között talált szoros összefüggés nemcsak az összes anyajeggyel kapcsolatosan végzett saját tinédzser és ikervizsgálatainkban látszik konzekvensnek, hanem az irodalmi adatokkal is összecseng (Ballone, 1999; Carli, 2002; Csoma, 2008a; Csoma, 2008b; Csoma, 2011; Synnerstad, 2004; Valiukeviciene, 2005). Nem igen van magyarázat arra, hogy számos közleményben fellelhető adattal megegyezően, nálunk is szignifikánsan magasabb volt mind a CMN, mind a CAMN megjelenési gyakorisága a fiúk bőrén, mint a lányokén (Ballone, 1999; Carli, 2002; Csoma, 2008a; Darlington, 2002; Garbe, 1994a; Kelly, 1994). Tinédzser és ikervizsgálataink is azt mutatják, hogy régióinkban az anyajegyek kialakulása szempontjából a konstitucionális tényezők közül a bőrtípus fontos, mely alapvetően befolyásolja a CMN és a CAMN előfordulását is (Csoma, 2008a; Csoma, 2008b; Csoma, 2011). Adataink ebben a kérdésben zömmel hasonlóak, mint a korábbi irodalmi közlések többsége (Augustsson, 1991; Ballone, 1999; Carli, 2002; Dennis, 1996; Gallagher, 1990; Green, 1989; Kallas, 2006; Kelly, 1994; Luther, 1996; Pope, 1992; Rivers, 1995; Synnerstad, 2004).

Garbe (Garbe, 1994b) és Karlsson (Karlsson, 2000) munkacsoportjai voltak, akik nem találtak összefüggést az anyajegyek száma és a bőrtípus között. Dulon és munkatársai, (Dulon, 2002) egy skót munkacsoport (English, 1987) és az

USA-ból Armstrong (Armstrong, 1986) viszont arról számolt be, hogy a világosabb, napégésre hajlamos bőrűeken kevesebb az anyajegy.

Más konstitucionális tényezők, így a szem- és hajszín vonatkozásában is változó az irodalom: a legtöbb epidemiológiai vizsgálat eredménye azonban azt erősíti meg, hogy minél világosabb a bőr, a szem és a haj színe, annál több a festéksejtes anyajegy a bőrön (Carli, 1997; Carli, 1998; Carli, 2002; Darlington, 2002; Fritschi, 1994; Kallas, 2006; Synnerstad, 2004; Wachsmuth, 2005).

Az általunk elvégzett összes tinédzser és ikreket érintő epidemiológiai tanulmány alapján elmondhatjuk, hogy a régiókban szignifikáns összefüggés mutatkozik a bőrön lévő festéksejtes anyajegyek száma és a világos (kék, zöld, szürke) szemszín között, a hajszín vonatkozásában viszont nem találtunk lényeges különbséget. Megjegyzendő az is, hogy a vörös hajúakon volt arányaiban a legkevesebb anyajegy (Csoma, 2008a; Csoma, 2008b; Csoma, 2011). Néhány korábbi epidemiológiai vizsgálathoz (Garbe, 1994a; Karlsson, 2000; Pope, 1992) hasonlóan, nem találtunk összefüggést a családi anamnézisben szereplő MM, valamint a diákokon lévő anyajegyek száma között. Ezzel szemben a családban– szülőknél, testvéreknél – előforduló nagyszámú festéksejtes anyajegy szoros korrelációt mutatott mind a CMN, mind a CAMN prevalenciájával (Csoma, 2008a; Csoma, 2008b). *Green és munkatársai* szerint Queensland-ben azoknak a gyerekeknek, akiknek első- vagy másodfokú rokonságuknál MM-ot diagnosztizáltak vagy az édesanyjuknak van sok anyajegye, jóval több festékes anyajegyük van a bőrükön (Green, 1989).

5.2 Napozási szokások és fényvédelem anyajegyekkel való összefüggése

A konstitucionális tényezők mellett a napfény expozíciónak van egyértelműen kulcsfontosságú szerepe mind a MM, mind a festéksejtes anyajegyek kialakulásában. Az irodalmi adatokban szereplő vizsgálatok túlnyomó többségben az akut, intenzív, intermittáló napfény-expozíció szerepét hangsúlyozzák (Carli, 1997; Carli, 2002; Dennis, 1996; Dulon, 2002; Gallagher, 1990; Garbe, 1994a).

A tinédzserek között végzett felméréseink eredményeiből kitűnik, hogy a Szegeden lakó fiatalok többsége már gyermekkorában jelentős fénykárosodást szenved. Azok a diákok, akiknek anamnézisében súlyos, hólyagos napégés szerepelt, nagyobb számban

hordoztak mind szeplőt, mind lentigot (Csoma, 2008a; Csoma, 2008b). Carli Dél-Európából és Karlsson munkacsoportja Svédországból számolt be hasonló eredményekről (Carli, 1998; Karlsson, 2000). A CAM és a CAMN vonatkozásában nem volt szignifikáns a különbség a napégést szenvedett és a nem napégett csoport között tinédzser vizsgálatunkban. Ikervizsgálatainkban viszont mind a súlyos napégések gyermek- és felnőttkorban, mind a napfényen tartózkodás egyenes arányban állt és szignifikáns különbséget mutatott a festéksejtes anyajegyek prevalenciájával (Csoma, 2011). A legtöbb kutató egyértelmű összefüggést talált az anyajegyek előfordulási gyakorisága és a napfény-expozíció között (Carli, 1997; Carli, 2002; Dennis, 1996; Dulon, 2002; Gallagher, 1990; Garbe, 1994a). Tinédzserek körében végzett tanulmányunkban a nem szignifikáns különbséget az magyarázhatja, hogy a vizsgálati csoport még túl fiatal ahhoz, hogy az összeadódó napfénykárosodás következményei megmutatkozhassanak a bőrükön. Megjegyzendő, hogy azoknál az egyéneknél, akiket CAMN szindróma miatt kiemeltünk és gondozásba vettünk, az évek folyamán számos új anyajegy kialakulását észleltük, ami támogatja a fenti magyarázatot. Sajnos nem volt lehetőségünk hosszútávon követni a gimnáziumi tanulókat, mivel a résztvevők jelentős hányada elkerült a szülővárosból, így látókörünkéből is kiesett.

A szerzők egy része arról számol be, hogy azok a gyerekek, akik nyaranta több időt töltenek a szabadban, átlagosan több anyajeggyel rendelkeznek, kiemelve, hogy a krónikus napfény-expozíció is meghatározó az anyajegyek létrejöttében (Green, 1986; Karlsson, 2000; Pope, 1992). Mások – hozzánk hasonlóan – nem találtak szignifikáns kapcsolatot a nyári szabadban töltött idő mennyisége és a festéksejtes anyajegyek prevalenciája között (Dennis, 1996; Valiukeviciene, 2005).

Karlsson és munkatársai (Karlsson, 2000) eredményének megfelelően mi sem találtunk összefüggést a szolárium használat és az anyajegyek száma között a gimnazistákon (Csoma, 2008a). Nem meglepő, hogy statisztikailag nem látszik eltérés a szoláriumozók és nem szoláriumozók anyajegy prevalenciájában tinédzser korban, hiszen véleményünk szerint e veszélyes UV sugárzás negatív szövődményei jóval később fognak megmutatkozni. Már az is elrettentő adat számomra, hogy a régióinkban a jövőendő értelmiségét adó gimnazista korosztály 14 %-a jár szoláriumba, sőt néhányan közülük hetente többször is hódolnak e szenvedélynek.

Itt kell megjegyezni, hogy egyre nagyobb az evidencia arra vonatkozóan, hogy a szolárium használata rendkívüli veszélyeket rejt, mely gyerekeknél még inkább hatványozódik. A WHO egyik szerveződése, az IARC (International Agency for Research on Cancer) 2009-ben az I. csoportba tartozó, bizonyítottan karcinogén kategóriába sorolta az ultraibolya (UV) sugárzás mindegyik fajtáját (El Ghissassi, 2009). Ennek nyomán számos fejlett országban betiltották a 18 év alattiak szolárium használatát, mi több, 2014-ben bejárta a világsajtót annak a híre is, hogy Ausztráliában bezárják az összes szoláriumot. Hazánkban sajnálatos módon semmiféle intézkedést nem foganatosítottak annak érdekében, hogy legalább a felnövekvő generáció védelmét biztosítsuk ezen a téren. A bőrgyógyász szakma vészjelzései ellenére nem történt előrelépés sem a szoláriumok engedélyezésével kapcsolatos törvényi szabályozás szigorításában, sem a működő szalonok ellenőrzésében.

Az Országos Melanoma Napra jelentkezők kétharmada magasan kvalifikált nő. Az adatokat alaposabban elemezve az látszik, hogy legnagyobb részben a fiatal, 35 év alattiak szoláriumoznak. Riasztó számomra az a tény, hogy a gyermeknevelésben aktív korosztályhoz tartozó értelmiségi anyák ennyire nem tartják be a bőrdaganat megelőzésére vonatkozó legfontosabb prevenciós szabályokat. Európai szinten összehasonlítva az adatokat, hazánkban jóval az átlag feletti a szoláriumozás gyakorisága (van der Leest, 2011). A legrosszabb a helyzet Spanyolországban e téren, de a mediterrán ország mellett Belgium és Litvánia számadatai is hasonlóan magas napágy használatról tanúskodnak. A többi európai országból származó mutatók alapján Svájc, Németország, Svédország viszont sokkal kevésbé aktív a napágyak használatában, mely mindenképpen e régiók hatékonyabb prevenciós aktivitását jelzi. Franciaországban vezették be elsők között Európában a 18 év alattiakra vonatkozó szoláriumozási tilalmat. Ugyanott, ennek hatására 1,5%-ra csökkent a tinédzserek között a napágyak használata (Tella, 2013). Az EuroMelanoma programról 2012-ben jelent meg egy összefoglaló közlemény a British Journal of Dermatology-ban, melyben a csoport vezetői beszámoltak arról, hogy 10 év alatt 260 000 ember vett részt Európában az aktivitás keretében bőrgyógyászati tanácsadáson (Stratigos, 2012). Magyarország 2009. évi csatlakozása óta közel 20 000-en jelentkeztek hazánkban az Országos Melanoma Nap keretében szűrő jellegű bőrvizsgálatra. Okulva a szoláriumozási és napozási szokásokról szóló kedvezőtlen hazai adatokból, kampányaink során évről évre nagyobb hangsúlyt fektetünk az egészségtudatos napozási és fényvédelmi ismeretek terjesztésére. Mindezen túl e rendezvények legnagyobb hasznát

abban látom, hogy minden év májusában van egy apropó, melynek kapcsán néhány napig a média foglalkozik a MM kérdéssel, mely a laikusok eszébe juttatja, hogy figyeljenek a bőrükre és forduljanak azonnal bőrgyógyászhoz a gyanúsnak ítélt anyajegyekkel.

Érdekes, sokakat foglalkoztató kérdés, hogy miként befolyásolja a fényvédő használata az anyajegyek és távlatilag a MM kialakulását? Nem egységes az álláspont arra vonatkozóan, hogy a különféle fényvédő készítmények használata hogyan módosítja az anyajegyek kialakulásának dinamikáját már gyermekkorban. A felmérések egyik fele azt sugallja, hogy akik rendszeresen napozókrémekkel védekeznek a napégés ellen, lényegesen több anyajegyük van. Ennek egyik lehetséges magyarázatául szolgálhat az, hogy a fényvédők rendszeres használatával kikapcsolódik a napégés, mint „természetes alarm reakció” a bőrön és így jelentősen meghosszabbodik a napon eltöltött idő. Ezáltal a melanocyták lényegesen nagyobb UV-expozíciónak vannak kitéve (Autier, 1998; Bauer, 2005; Darlington, 2002; Dulong, 2002; Luther, 1996; Pope, 1992). Ezzel szemben *Gallagher* és munkatársai Észak-Amerikában megfigyelték, hogy azok a tanulók, akik rendszeresen széles spektrumú, 30-as fényvédő faktorú készítményt használtak, lényegesen kevesebb anyajeggyel rendelkeztek (*Gallagher*, 2000). *Dennis* és munkacsoportja hasonlóan a tinédzsereknél végzett vizsgálatunkhoz, nem talált összefüggést a fényvédő készítmények használata és az anyajegyek prevalenciája között (*Dennis*, 1996).

Az ikertanulmányunkban viszont egy olyan tendenciát figyelhettünk meg, melyben a 10-20 éve fényvédőkrémet használóknál nagyobb számban találtunk anyajegyeket, mint akik soha, vagy csak rövidebb ideig használtak fényvédelmet. Fontos kérdésként itt kell említést tenni arról, hogy milyen fényvédő készítményt használjunk a napozás során? Az ikervizsgálatok résztvevői olyan korcsoporthoz tartoznak, akik kisgyermekként csak szűk spektrumú, csupán a napégést késleltető fényvédő készítményeket használhattak, így jóval hosszabb ideig maradhattak a napon, és ezért nagyobb fényártalomnak voltak kitéve (*Csoma*, 2011).

Mindenképpen határozott szakmai kommunikációt sürget a döntéshozók irányába, hogy a kereskedelemben elérhető, olcsó, zömmel csak UVB szűrőt tartalmazó fényvédők forgalmazását és használatát korlátozni szükséges, mivel ilyen készítmények alkalmazása mellett, a bőrdaganatok különböző válfajainak előfordulási gyakoriságára vonatkozó hazai helyzetkép folyamatosan romolhat. Fontos további üzenet a jövőre nézve, hogy megfelelő tájékoztatási stratégiát kell folytatni annak érdekében, hogy az UV-sugárzás mértékének és

az adott egyén kockázati tényezőinek megfelelő, az UVA és UVB spektrumot egyaránt lefedő fényvédőket használjon a lakosság. Mind kísérletes, mind epidemiológiai jellegű bizonyítékok megerősítik, hogy az optimális mechanikai és kémiai fényszűrők védő hatással bírnak a bőrdaganatok összes válfajának megelőzésében (Green, 2011). Premi és munkatársai a Science egyik legfrissebb számában közölték azokat a kísérletes eredményeiket, melynek során igazolták, hogy a napfény hatására létrejövő, ROS mediált DNS mutációkat elindító cyclobutane pyrimidine dimerek (CPDs) nemcsak az UV-expozíció alatt képződnek, hanem órákkal azt követően is (Premi, 2015). Ennek megszületésén továbbhaladva, a helyi fényvédők használatán túl új, szisztémásan adható antioxidánsok fejlesztése is fontos szerepet játszhat a jövőben a daganatok prevenciójában.

5.3 A klinikailag atípusos melanocytás naevus és a szemészeti pigment eltérések összefüggése

CAMN szindrómás betegeink szemészeti vizsgálatokkor a kontrollokhoz viszonyítva a szemszíntől függetlenül szignifikánsan nagyobb számban észleltünk iris-lap szeplőt, és choroidális naevust (CHN). Iris naevus (IN) is jóval több volt a CAMN szindrómában szenvedő páciensek között, azonban a különbség nem volt szignifikáns, ami magyarázható az alacsony betegszámból adódó statisztikai torzulással is. Megjegyzendő, hogy a családon belül halmozódó CAMN szindrómásoknál az esetek közel felében (48%) találtunk szemészeti eltérést (Toth-Molnar, 2004). Előttünk csak Rodriguez-Sans írt le 1986-ban, majd nagyobb beteganyagban 1991-ben hasonló megfigyeléseket arról, hogy a különböző szemészeti festéksejtes anyajegyek jóval gyakoribbak a CAMN-t hordozókon, mint azokon, akiknek nincsenek a bőrén anyajegyek (Rodriguez-Sains, 1986).

A bőrt érintő jó- és rosszindulatú festéksejtes daganatokkal kapcsolatos széleskörű ismeretekkel ellentétben, a szemészeti pigment eltérések- az ártalmatlan iris-lap szeplőktől elkezdve az uvea melanomáig- kialakulásában szereplő hajlamosító tényezőkről szóló irodalom szegényes és ellentmondásos. Az sem ismert pontosan, hogy a szemben lévő congenitalis vagy szerzett jóindulatú pigmentált anyajegyek egyáltalán előre jelezhetik-e az uvea melanomára való megnövekedett hajlamot? Korábban csupán néhány kutatóban merült fel az a kérdés, ugyan van-e összefüggés a bőrön lévő anyajegyek és az uveális pigment eltérések között? Egymástól függetlenül Nordlund, valamint Albert munkacsoportjai is azt találták, hogy a bőrmelanomás betegek irisén jóval nagyobb számban van anyajegy, mint a nem melanomás kontrollokon (Albert, 1983;

Nordlund, 1985). Weis és munkatársai (Weis, 2009) a közelmúltban publikálták egy olyan meta-analízis eredményét, melyben szoros korrelációt találtak az uvea melanoma kialakulása, valamint a bőrön lévő közönséges és/vagy atípusos naevusok, továbbá az irisen megjelenő pigmentált anyajegyek között. Ez élesen összecseng munkacsoportunk korai vizsgálatainak eredményeivel és megerősíti azokat a megfigyeléseinket, miszerint az uvea melanomásokon is csaknem ugyanolyan arányban találtunk atípusos naevusokat a kültakarón, mint a bőrmelanomás betegeknél. A bőrön lévő atípusos anyajegy hordozása mellett mind az uvea melanoma (RR: 4,36), mind a cutan melanoma relatív kockázata (RR: 4,22) szignifikánsan megnövekszik (Hammer, 1995). Mi több, korábbi tanulmányunkban az is megállapítható volt, hogy azon betegek között, akik a bőrükön atípusos anyajegyét is hordozták, nagyobb hányaduknál találunk rossz prognosztikai csoporthoz tartozó uvea melanomát (Toth-Molnar, 2000).

Mindezen eredmények megerősítették korábbi megállapításunkat, hogy a CAMN hordozása mind a bőr, mind az uvea MM szempontjából fontos fenotípusos marker, ezért ennek a sok festékes anyajegyét hordozó betegcsoportnak nemcsak bőrgyógyászati, hanem szemészeti szűrővizsgálata is életbevágóan fontos másodlagos prevenciós lépés, melynek gyakorlati megvalósítása sürgető.

5.4 Az újszülöttkori kékfény-kezelés szerepe a bőr és szem festéksejtes anyajegyeinek kialakulásában

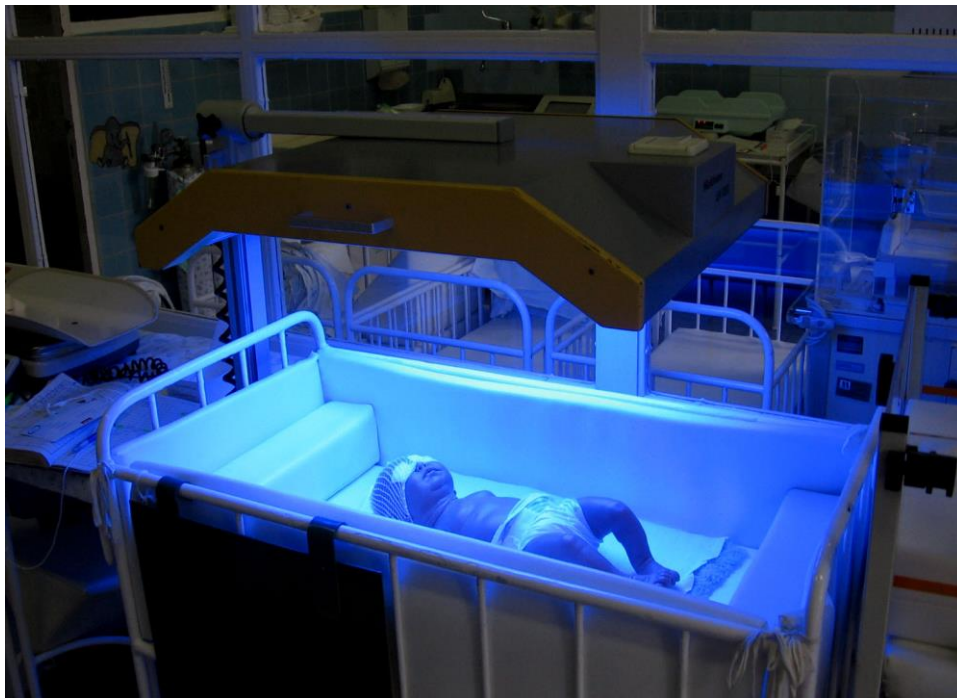
Mint megannyi kulcsfontosságú ismeret az orvostudományban, így a természetes fény jótékony hatásának felfedezése az újszülöttkori sárgaságban is a véletlennek köszönhető (CREMER, 1958). Bár a múlt század közepén már hazai gyermekgyógyászok is felfigyeltek rá, hogy azok a babák, akik napfényes ablakhoz közelebb feküdtek az újszülött osztályon, kevésbé súlyos sárgaságban szenvedtek, mégis a kékfény-kezelés neonatológiai gyakorlatban való elterjedése csak a hatvanas évek végére valósult meg Magyarországon (41. ábra).

Koraszülött és érett icterusos újszülöttek millióit kezelték az elmúlt fél évszázadban ezzel az egyszerűen kivitelezhető és hatékony módszerrel, megelőzve a sárgaság rettegett idegrendszeri szövődményeit és számtalan, a fénykezelés nélkül egyébként elkerülhetetlen vérkeringését. A bilirubin leginkább a 425-475 nm hullámhosszúságú kékfény elnyelésére képes, melynek hatására a bőrben és a subcutisban létrejövő fotokémia reakció során a nem konjugált, toxikus bilirubin egy vízdékony, nem toxikus, epével és vizelettel

kiválasztódó fotoizomerré alakul. A neonatológiai fényterápiás központokban többféle hullámhosszú fényt emittáló eszközt alkalmaznak a kezelésekhöz: a napfénytől kezdve, a hideg fehér, zöld, kék, és speciális kék fluoreszcens fényt emittáló csövek használatosak a legtöbb helyen. A legmodernebb fényterápiás eszközökben azonban a wolframszálas-halogén lámpáktól a gallium nitrid alapú, magas intenzitású fényemittáló diódákon át a fibero-optikus technológia is felhasználásra kerül (Newman, 2009).

Az Amerikai Gyermekegyógyászati Akadémia jelenleg a biztonságos, szűk spektrumú, speciális kékfényt emittáló fluoreszcens vagy dióda alapú eszközök használatát helyezi előtérbe.

Világszerte jelentősen eltérő nemzeti és nemzetközi irányelv alapján folyik azonban számtalan újszülött kékfény-kezelése, sok helyen annak túlzott használatát eredményezve.



41. ábra *Kékfény-kezelés az SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Neonatológiai osztályán*

5.4.1 A kékfény-kezelés és a bőr festéksejtes anyajegyei

Az évtizedes klinikai gyakorlat során összegyűlt tapasztalatokból jól ismerjük a kékfény terápiás eljáráshoz csatlakozó akut bőrgyógyászati és szisztémás mellékhatásokat, melyek azonnali elhárítása a mindennapi neonatológiai gyakorlat részévé vált. A szigorú kezelési protokollok alkalmazásának köszönhetően, ezek a rövidtávon jelentkező nem

kívánatos események csak ritkán alakulnak ki és az adekvát kezelést követően reverzibilisek. Az átmeneti komplikációk között szerepelnek a bőrön jelentkező különböző súlyosságú erythemas, purpuriform és bullosus reakciók, emellett a retinakárosodás, hőszabályozási zavar, hasmenés, kiszáradás, táplálási nehézségek kialakulása és az ún. „bronz-baby” szindróma megjelenése is előfordul (Maisels, 2008; Moerschel, 2008; Stokowski, 2011). Chen munkacsoportja azt találta, hogy a kékfény-kezelésben részesült újszülöttek körében lényeges változás van az óragének kifejeződésében és a melatonin szintézisében is, mely a napi ritmus megváltozását és viselkedészavart eredményezhet (Chen, 2005).

A kékfény-kezelés késői szövődményeiről a kérdésfelvetés jogosságát erősíti az a tény, hogy az elektromágneses spektrumon belül a kékfény hullámhossza a legközelebb esik az UVA-hoz, mely sugallja a biológiai hatás átfedéseinek lehetőségét is. Nem ritka az a megfigyelés a gyakorlatban, hogy a kisbabák bőre a kékfény-kezelés okozta bőrpírt követően be barnul, mely szintén elgondolkodtató. E jelenség értékelésében nem tekinthetünk el attól a tényről, hogy a korábban széles körben használt kékfényt kibocsátó lámpák - kis százalékban ugyan - UVA spektrumot is emittáltak, mely magyarázhatja a bőr színi változását a kezelést követően (Csoma, 2007b; Oláh J., 2009; Olah, 2013; Tan, 1989) (13. ábra).

Jól ismert az UV fény immunszuppresszív és immunmoduláns hatása, továbbá az is, hogy az UV-indukált melanocita proliferáció fontos szerepet tölt be az anyajegyek kialakulásában. Azonban a bőr mélyebb rétegeibe penetráló látható fénynek is lehetnek hasonló élettani hatásai mind a hámot, mind az irhát felépítő sejteken. Liebel (Liebel, 2012) munkacsoportja figyelte meg, hogy látható fényvel történő besugárzást követően megnövekszik mind a szabad oxigéngyökök, mind a proinflammatorikus citokinek mennyisége a bőrben. A kékfény okozta DNS károsodás, oxidatív stressz és citotoxicus hatás is szerepet játszhat az immunrendszer működésének módosulásában (Gathwala, 2002; Karadag, 2010; Tatli, 2008). Mindezt megerősíti az a 2015. januárban megjelent Vandersee és munkacsoportja által végzett tanulmány, melyben azt igazolják, hogy a kékfény besugárzás hatására szignifikánsan csökken a humán bőrben a carotenoidok szintje, mely indirekt módon az oxigén szabadgyökök képződésére utal (Vandersee, 2015).

Aspberg munkacsoportjának megfigyelései szerint a kékfény-kezelés késői immunmoduláló hatását sugallja, hogy az asthmával hospitalizált gyermekek az átlagosnál jóval nagyobb arányban részesültek újszülöttként fénykezelésben. Ez a figyelemfelkeltő adat megerősítheti azt a feltételezést, hogy a fénykezelés erősen befolyásolja az éretlen immunrendszert (Aspberg, 2010).

A kékfény-kezelés hosszútávon kifejlődő dermatológia mellékhatásainak jellegéről és kockázatáról szóló ismereteink azonban jóval szegényesebbek. Munkacsoportunk évekként elelőtt észlelt egy olyan újszülöttet, akinél átmeneti porfirinszint emelkedés miatt hólyagos bőrreakció, majd ennek következtében maradvány tünetként lentiginosus jellegű festéksejtes anyajegy alakult ki (Karg és munkatársai, az eset közlés alatt (42. ábra).



42. ábra *Kiterjedt lentiginosus naevus kékfény-kezelés okozta hólyagos bőrreakció után, mely szövettanilag junctionalis naevusnak bizonyult*

E furcsa mellékhatás észlelése adott lendületet ahhoz, hogy a kékfény-kezelés anyajegyképződésre gyakorolt hatásának vizsgálatára fókuszáljunk. Saját munkánkat is számba véve, összesen hat tanulmány célozta megválaszolni ezt a kérdést. Négy olyan publikáció ismert számunkra, melyben a festéksejtes anyajegyek kialakulását és a kékfény-kezelést összefüggésbe hozzák egymással (Csoma, 2007a; Csoma, 2011;

Matichard, 2006; Oláh J., 2009), míg kettő ezt nem támasztotta alá (Bauer, 2004; Mahe, 2009).

Bauer és munkatársai (Bauer, 2004) közöltek elsőként adatot a kékfény-kezelés és a bőrön lévő festékes anyajegyek összefüggésének vizsgálatáról. 1812 világos bőrtípusú, 2-7 éves korosztályhoz tartozó gyermek vizsgálata során azt tapasztalták, hogy a közülük 333 újszülött korában kékfény-kezelésen átesett gyermeknél nem volt több a festékes anyajegy. Egy prospektív, eset kontrolllos vizsgálatban viszont Matichard és munkatársai (Matichard, 2006) azt találták, hogy az intenzív kékfény-kezelés magas kockázati faktor a festékes anyajegyek kialakulásában. Ebben a tanulmányban mindössze 58 gyermek (8-9 évesek) bőrét vizsgálták meg, akik közül csupán 18-an részesültek intenzív kékfény-kezelésben újszülöttként. A 2 mm vagy annál nagyobb átmérőjű anyajegyek tekintetében szignifikáns különbség volt a kékfény-kezelt és a nem kezelt csoportja között. A legnagyobb különbséget akkor találták, amikor csak a 2-5 mm átmérőjű anyajegyeket vették figyelembe. A 2 mm alatti és az 5 mm feletti anyajegyek tekintetében viszont nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között. Megjegyzendő azonban, hogy a statisztikai analízis értékét gyengíti ebben a tanulmányban az alacsony esetszám.

2009-ben jelent meg Mahe és munkatársai multicentrikus vizsgálata, melyben 9 éves gyermekek bőrét vizsgálva sem találtak emelkedett anyajegy számot a kékfény-kezelés hatására. Megjegyzendő viszont, hogy 828 vizsgált gyermek közül mindössze 180-an kaptak fénykezelést, mely jóval alacsonyabb arányt jelent, mint a régiókban tapasztalt (Mahe, 2009).

A kékfény-kezeléssel kapcsolatos hazai adatokról munkacsoportunk legelőször 2007-ben a legrangosabb gyermekgyógyászati szaklapban, a *Pediatrics*-ban számolt be (Csoma, 2007a). Az első tinédzser tanulmányunkban 747 olyan gimnazista volt, akinek ellenőrizni tudtuk a születéskori orvosi dokumentációját, és akiknek közel fele (44,6%) kékfény-kezelésben részesült. A fenti csoport bőrgyógyászati vizsgálatokor megállapítottuk, hogy a nem kezeltéknél 19,1%-ban, míg a kékfény-kezelt csoportban 25,2%-ban fordult elő a CAMN a bőrön, azaz a kékfény-kezelés 1.32-szeresre növelte a CAMN kifejlődésének relatív kockázatát. A CMN prevalenciájában viszont nem találtunk különbséget a kékfénnyel kezelt és nem kezelt csoport között (Csoma, 2007a).

2006-ban egy munkahelyi szűrőprogram keretén belül 618 egészséges egyén bőrét vizsgáltuk meg. Feltűnő volt, hogy ugyanazon munkakörülmények között dolgozók közül a fiatalabb korosztályú egyének lényegesen több anyajegyet hordoztak a bőrükön, mint idősebb munkatársaik. Mivel Magyarországon 1968-ban került bevezetésre a kékfény-kezelés a neonatológiai gyakorlatba, így érdemesnek tartottuk összehasonlítani az 1968 előtt és után születettek bőrén látható atípusos anyajegyek előfordulását. Míg az 1968 előtt születettek közül csak 21,2% hordozott atípusos anyajegyet, az 1968 után születettek között ez az arány már 36,3%-nak bizonyult (Oláh J, 2009). Az eredmények értékelésénél természetesen nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy az elmúlt néhány évtizedben jelentős klímaváltozás is bekövetkezett, melynek következtében megváltozott a bőrünket érintő UV-expozíció mértéke (pl. környezetszennyezés következtében elvékonyodó ózonréteg), mi több, az sem elhanyagolható, hogy a nyugatról begyűrűző divatirányzatokhoz igazodva átalakultak napozási és fényvédelmi szokásaink.

Mindezen gondolatok mezsgyéjén jutottunk el arra az elhatározásra, hogy érdemesnek tartottuk megvizsgálni a kékfény-kezelés okozta késői mellékhatásokat olyan homogén populációban, ahol mind a genetikai, mind a környezeti tényezők eltérése minimalizálható. A neonatológusokkal szorosán együttműködve sikerült olyan egészséges, érett újszülöttekként világra jött ikreket felkutatni, akiknél az egyik ikerfél kapott, míg a másik nem kapott kékfény-kezelést. Szintén magas presztízsű általános orvosi szaklapban, a *New England Journal of Medicine*-ben közölt első ikeradataink elemzésekor már egyértelműen kimutatható volt a kékfény-kezelésen átesettek és a nem kezelték összehasonlításakor, hogy a kékfény-kezelt csoportban mind a CMN, mind a CAMN előfordulása szignifikánsan magasabb (Csoma, 2008c). Csak monozigótákat vizsgálva szignifikáns különbség mutatkozott az anyajegyek számát tekintve is a két csoport között. A tanulmányban – több változós lineáris regressziós analízisben- értékelve a kékfény-kezelés szerepét igazolódott, hogy egyértelműen kockázati tényező az anyajegyek kialakulásában, mely minden egyéb tényezőtől függetlennek bizonyult a statisztikai értékelésben (Csoma, 2008c; Csoma, 2011).

Számos epidemiológiai vizsgálat támasztja alá, hogy a nagyszámú CMN és a CAMN hordozása a bőrön a legfontosabb független kockázati tényező a melanoma kialakulása tekintetében. 1997-ben Berg és munkatársai közöltek egy esetkontrollos vizsgálatot, melyben azt találták, hogy a gyermekkori MM vonatkozásában nem volt szignifikáns kockázata az újszülöttkori kékfény-kezelésnek (Berg, 1997). Az általunk vizsgált

ikercsoportban sem fordult elő MM a fénykezelt és a kontroll csoportban, azonban nem hagyható figyelmen kívül az értékelésben, hogy a követési idő a MM kialakulását illetően még rövidnek tekinthető.

Számos okból igen nehéz összehasonlítani ezeket a kékfény-kezeléssel kapcsolatos tanulmányokat. Egyrészt azért, mert a vizsgálatokban szereplő páciensek száma jelentős eltérést mutat, másrészt pedig igen nagy a különbség a vizsgáltak életkorában. Mivel a legtöbb vizsgálat óvodás- és kisiskoláskorú gyerekeken történt, ez mindenképpen megnehezíti az eredmények értékelését, mivel az anyajegyek kialakulása szempontjából a tinédzserkor és a fiatal felnőttkor rendkívül fontos. A CAMN megjelenésének jellegzetes ideje elsősorban a pubertás, emiatt feltétlenül figyelembe kell venni munkánk eredményeinek értékelésében, hogy a csoportunk által felmért, zömmel több száz egyént érintő populáció nagyrészt legalább tinédzser korú volt, vagy annál idősebb korosztályhoz tartozott.

Az is kétségesnek látszik, hogy miként lehet pontosan kideríteni, hogy ténylegesen ki és milyen intenzitású fénykezelést kapott sok évvel korábban, születésekor. Természetesen mindezek nagymértékben befolyásolhatják a késői szövödmények előfordulását és súlyosságát is. Önmagában csak a szülőktől nyert információ sokszor nem elegendő, azonban hosszabb időre visszamenően az újszülöttkori orvosi dokumentáció felkutatása viszont szinte lehetetlen.

A legtöbb kékfény-kezeléssel kapcsolatos vizsgálat, beleértve saját kutatásainkat is, érett újszülöttek adatait értékeli. Nem hagyható figyelmen kívül az eredmények interpretálásában néhány olyan klinikai megfigyelés sem, mely szerint a kékfény-kezelés bizonyos szövödményei eltérőnek látszanak a kis súllyal született koraszülötteknél, mint az érett újszülötteknél. Vizsgálatokból ismert, hogy a kékfény-kezelés okozta dehidráció, elektrolitzavar, átmeneti hőháztartási zavar (Benders, 1999; Jangaard, 2007) sokkal enyhébben zajlik érett újszülötteken, mint koraszülötteknél, ahol jóval gyakoribb a fenti szövödmények súlyosabb változata. Morris munkacsoportja azt találta, hogy a 750 g-nál kisebb súlyú koraszülöttek között magasabb a halálozás, ha intenzív kékfény-kezelésen is átesetek (Morris, 2008), mint fénykezelés nélkül. A fényterápia jelentős hemodinamikai változást is létrehoz, megnöveli az agy és a perifériás erek vérátáramlását, elősegíti a bőrön keresztüli vízvesztést, csökkenti a szívből a vér kiáramlását, melynek során romlik a renális és mesenterialis vérárfolyás. Mindez koraszülöttekben okozhatja a ductus arteriosus ismételt megnyílását a vér endothelin és nitrogén oxid szintjének

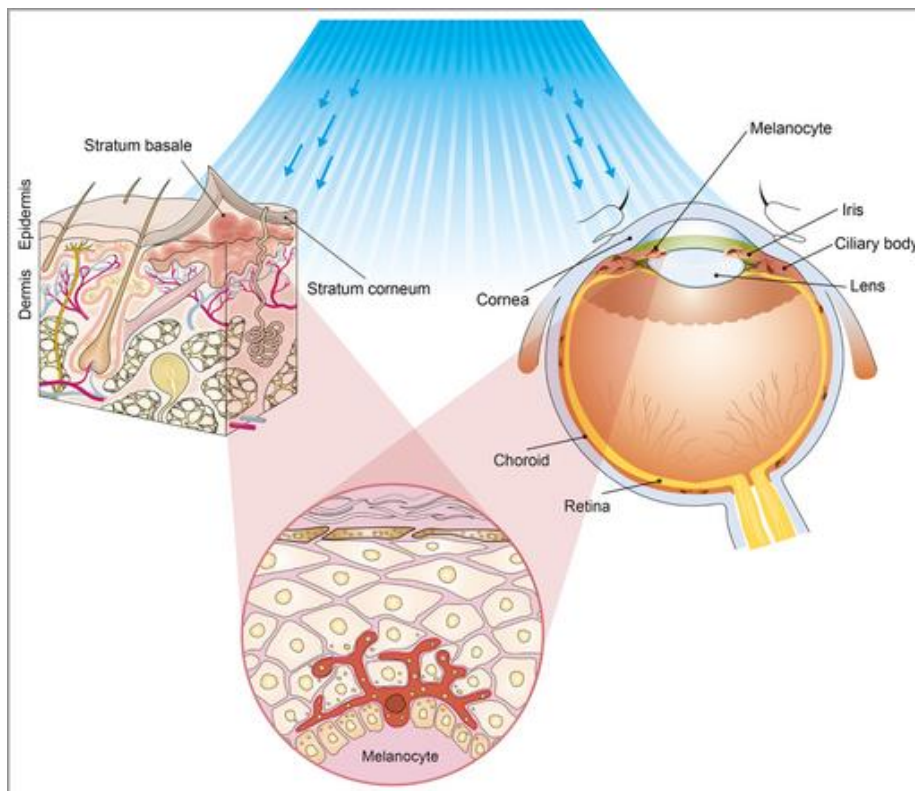
módosulása révén (Liu, 2008). Mi több, a kékfény-kezelés megnöveli az ikerkromoszóma cserét az icterusos koraszülöttek perifériás limfocitáiban (Ayyash, 1987; Galla, 1992) és oxidatív stresszhez vezet (Gathwala, 2002). Az antioxidáns védekezőképesség éretlen kissúlyú koraszülötteknél jóval gyengébb, mint érett újszülöttekben. A koraszülöttek bőrében a stratum corneum jóval vékonyabb és az éretlen melanocyták melanin termelése is elégtelen, mely még inkább rontja a természetes fényvédelmi képességet. (Visscher, 2015)

A koraszülött bőr speciális jellegzetességei miatt a kékfény-kezelésre még fokozottabban érzékeny, emiatt olyan homogén csoportnál is érdekes lenne tovább vizsgálni a festéksejtes anyajegyek számát, akik koraszülöttként jöttek a világra.

5.4.2 Az újszülöttkori kékfény-kezelés és a szem festékes anyajegyei

A kékfény-kezelés azonnali szemészeti mellékhatásai is jól ismertek a klinikai gyakorlatból. A szem védelmére szolgáló kötés véletlenszerű elmozdulása miatt a szemkörüli bőrpír, bakteriális infekciók és a photokeratitis a leggyakoribb szövödmények. Utóbbi a szem elülső részét érintő direkt fényexpozíció következtében jön létre. A fény okozta retinakárosodás vizsgálatát először emlősökben Messner és munkacsoportja végezte a hetvenes években (Messner, 1978). Ebben a vizsgálatban újszülött majmokat tartottak folyamatosan magas intenzitású fluoreszcens fényben, miközben a szemhéjak nyitását és zárását nem korlátozták. 12 órás fénybesugárzást követően az emlősökön a retinakárosodás már kimutatható volt és súlyossága a besugárzás tartamával párhuzamosan nőtt (Messner, 1978).

A kékfény-kezelés szemet érintő késői mellékhatásai viszont szinte egyáltalán nem ismertek. Csupán egy klinikai tanulmány foglalkozott a kérdéssel, Dobson és munkatársai 1975-ben vizsgáltak egy kékfény-kezelésen átesett 4 évesekből álló betegcsoportot, de nem találtak semmiféle szemészeti eltérést (Dobson, 1975). A szem (szivárvány- és érhártya, kötőhártya) és a bőr melanocytái hasonló morfológiájú dendritikus sejtek. A rokonságot sugallja, hogy fejlődéstanilag azonos idegcsőből erednek, majd az embrionális élet során vándorolnak a különböző célszervekbe. Áttételesen az is a közös eredetre utal, hogy mind a bőrön, mind a szemben és a conjunctiván is előfordulnak melanocytá eredetű anyajegyek, továbbá melanoma is (Weis, 2009; Zimmermann LE, 1965) (43. ábra).



43. ábra *Kékfény-kezelés hatása a bőr és a szem festéktermelő sejteire*
(Oláh, 2013)

Régóta ismert, hogy a kékfény a patkányok és emlősök retinájában fotoreceptor degenerációt hoz létre (Noell, 1966; Noell, 1980). Különböző kísérletes modellek eredményei alapján az is körvonalazható, hogy a kékfény potenciális retinotoxikus hatása folyamatosan összeadódik. Általánosságban elmondható, hogy a külső fotoreceptor szakasz sérül elsőként, majd ezt követi a retina epithelialis sejteinek károsodása. Kiterjedt apoptotikus sejtelhalás tapasztalható például, albínó patkány retina kékfény besugárzását követően (Reme, 2000). Nagyon hasonló hatást figyeltek meg, amikor humán retinális pigment epithelialis sejteket kékfénnyel sugaraztak be. A kékfény okozta károsodás viszont megelőzhető volt speciális kékfényszűrők alkalmazásával (Braunstein, 2005; Hawse, 2006). Mindezen effektus valószínűleg azzal hozható összefüggésbe, hogy a kékfény különböző molekulákról elektronokat képes leszakítani, melynek eredményeképpen reaktív szabad oxigéngyökök képződnek. Ezt a fotokémiai hatást a 400-500 nm hullámhossz tartományú fény képes létrehozni, melynek maximuma 440 nm-nél van. Ez a hullámhossz tartomány azonos a kékfény-kezeléshez

használt lámpák fő emissziós spektrumával. Utóbbi adat igen figyelemreméltó és aláhúzza a kékfény-kezelés lehetséges veszélyét.

Néhány korábbi tanulmány elemezte a kékfény és az uveális melanocyták malignus elfajulásának összefüggését. Manning és munkatársai (Manning, Jr., 2004) azt találták, hogy a tartós fluoreszcens kékfény besugárzás uveális epitheloid melanomát okoz patkányokban. Más állatmodellben Di Cesare és munkacsoportja (Di Cesare, 2009) azt figyelte meg, hogy kékfény besugárzás hatására a humán uvea melanoma sejtek proliferációja szignifikánsan megnövekszik a nem besugárzott, kontroll csoporthoz viszonyítva. Marshall és munkacsoportja *in vitro* modellben is igazolta, hogy négy különböző uvea melanoma sejtvonal proliferációja is megnövelhető volt kékfény besugárzás hatására (Marshall, 2006).

Számos tényező befolyásolhatja, mi több, kiválthatja a szemben lévő fotoreceptorok és a retinális pigment epithel sejteinek károsodását. A sugárzás jellege, tartama, intenzitása, az adott struktúrák fényáteresztő képessége és ezek egyénenkénti eltérései együttesen lehetnek felelősek a biológiai károsodás súlyosságáért (Algvere, 2006).

A szem bizonyos részeit elérő sugármennyiség függ a törőközegek fényáteresztő képességétől. A cornea hatékonyan kiszűri a 295 nm alatti UV fényt, átengedi viszont az UVA és UVB sugarakat valamint a látható fényt az életünk során, mely funkciója csaknem teljes egészében megmarad időskorra is (Fielder, 2000). Az áteresztőképessége 300 nm felett meredeken nő, mely 500 nm hullámhossz tartományú fényenél már meghaladja a 90%-t. A szemlencse fényáteresztő képessége sokkal inkább korfüggő. Míg újszülötteknél a 450 nm alatti fényspektrum 90%-ban képes átszűrődni a lencsén, addig 80 éves korra ez jelentősen lecsökken- mindössze 20 % - a fokozatosan kialakuló lencse kromofórok miatt. Ikervizsgálatunkban azt találtuk, hogy kékfény-kezelés hatására számottevően megemelkedett a szemet érintő jóindulatú pigmentált elváltozások előfordulása (Csoma, 2011). Az irisen lévő pigmentált foltok száma az életkortól függetlennek bizonyult ugyanebben az elemzésünkben. Mindez azzal magyarázható, hogy az irisben a melanin koncentráció kora gyermekkora eléri a csúcspontját, majd változatlan az élet során, ha nem érinti a szemet olyan betegség, mely hypo- vagy hyperpigmentációt eredményezhet.

Az újszülött szem törőközegei jóval áteresztőbbek a felnőttéhoz képest főleg a kékfény és az UV spektrum vonatkozásában. A kékfény-kezelés során a babák szemét speciális szemüveggel és/vagy kötéssel védik, hogy megelőzzék a nem kívánatos ocularis

fénybesugárzást. A védőeszközökkel 90% felett kiszűrhető a szemet érintő fény, azonban időnként előfordul, hogy a védőborítás elmozdul és a szem erősebb fényterhelést szenved (Fok, 1997; Moseley, 1988; Ostrowski, 2000).

Van olyan adat is, miszerint a szemvédelemre szolgáló eszköz az esetek több mint felében elmozdul a helyéről (Robinson, 1989). Természetesen érthető, hogy egy sürgős, potenciálisan életmentő beavatkozás során csak másodlagos a szem precíz leragasztására fordítható figyelem. A lehetséges veszélyt enyhíteni látszik az a körülmény, hogy az éles fényben az újszülöttek reflexesen próbálják csukva tartani a szemüket. Ismert tény, hogy a látható fény áthatol a bőrön, azonban azt, hogy egy újszülöttben a lezárt szemhéjon keresztül mennyi kékfény szűrődik át, nehéz pontosan felbecsülni. A látható fény vörös spektrumánál van a transzparencia csúcsa, mely felnőttben 14%-ban, míg ugyanez a spektrum 21%-ban átmegy koraszülötteknél. Becslések szerint az 580 nm alatti hullámhossz spektrumhoz tartozó fény 3%-ban képes átjutni a szemhéjon mind felnőtt, mind újszülöttkorban. Érdekes módon, nemcsak a pupillán keresztül képes a fény behatolni a szembe, a beeső tartomány – főleg a vörös spektrumhoz közelebbi fény- 14%-át a sclera és a choroidea is átterjeszti. Figyelembe véve az újszülött szem fényáteresztő képességének speciális sajátosságait, mindenképpen indokoltnak tűnik további vizsgálatok végzése a kékfény-kezelés uveális traktus melanocita proliferációra gyakorolt késői hatásának tanulmányozására. Eredményeink megerősítik, hogy a számtalanszor elkerülhetetlen kékfény-kezelés során törekedni kell a szem tökéletes védelmére, minimalizálva ezzel az igen sérülékeny újszülött szem véletlenszerű kékfény terhelését.

Vizsgálati adataink összegzéseként elmondható, hogy széleskörű epidemiológiai felmérések támasztják alá, hogy a kékfény-kezelés mind a bőrön, mind a szemben lévő festékes anyajegyek kialakulásának kockázati tényezője lehet. Bastian, a festéksejtes daganatok molekuláris hátterét feltáró kutatások úttörője, egyik legújabb összefoglaló közleményében, melyben a melanocyter daganatok taxonomiáját mutatja be, - munkánkat citálva - tényként említi, hogy az újszülöttkori kékfény-kezelés a festéksejtes anyajegyek kialakulásában szerepet játszik (Bastian, 2014).

Tudatában annak, hogy a kékfény-kezelés az újszülöttkori sárgaság kezelésében ma is alapvetően fontos, biztonságos és nem nélkülözhető módszer a magas bilirubinszint okozta encephalopathia kialakulásának megelőzésében, a jövőben a megfontoltabb indikáció felállítására hívjuk fel a figyelmet! Mindenképpen sürgető az adekvát gyakorlati útmutatás ezen a téren. Egységes hazai irányelv kidolgozása nélkülözhetetlen a kékfény

kérdésben. Fontosnak tartjuk nyomatékosan felhívni a neonatológusok és gyermekgyógyászok figyelmét arra, hogy életbevágó az icterus kezelése során a szigorú monitorizálás, melynek segítségével elkerülhető az újszülöttek felesleges túlkezelése.

5.5 A másodlagos prevenció hatékonyságának értékelése: a melanoma malignumban szenvedő szegedi betegek prognosztikai faktorainak változása az elmúlt 30 év alatt

Szeged lakosai között 1978-tól 2008-ig 599 MM-ban szenvedő új beteget regisztráltunk klinikánkon. Azt feltételezve, hogy az itt lakók zömmel intézetünkben kezeltetik magukat, reprezentatív mintának tekinthetjük ezt a betegcsoportot. 5 éves periódusokra bontva az adatokat nagyon szépen látszik a világtrendnek megfelelő, folyamatos növekedés a betegszámban. Az is szembetűnő, hogy elsősorban a vékony, jól gyógyítható melanomák aránya növekszik. Míg a nyolcvanas évek elején minden 3. újonnan diagnosztizált MM vastag, rossz prognózisú volt, mindez az ezredforduló után szerencsére csak minden 10. betegről mondható el. Jól látszik, hogy napjainkra Szegeden az *in situ* formában felismert MM-ok százalékos aránya a 18%-ot is meghaladja, ami hatszorosa a harminc évvel ezelőttihez képest. Az *in situ* tumorok ilyen nagy aránya azt igazolja, hogy a városban működő bőrgyógyászok MM felismerő képessége magas színvonalúnak tartható.

Az a tény, hogy a vékonyabb tumorok száma jelentősen megemelkedett, vélhetően attól is függ, hogy nagymértékben javult a lakosság tájékozottsága a MM gyanújeleiről, mivel úgy tűnik, egyre többen időben fordulnak problémájukkal bőrgyógyászhoz. A mutatószámok mögé tekintve viszont megállapíthatjuk, hogy pontosan 24-24 olyan beteg volt mind a vizsgált periódus elején és végén, aki vastag, 3 mm feletti, így nagy valószínűséggel rossz prognózisú MM-mal került orvosi kezelésre városunkban.

2009-ben Kanadából mutattak be a MM incidencia változásáról és a tumorok lokalizációjának alakulásáról egy 50 évre visszatekintő tanulmányt, tumorvastagságra vonatkozó elemzés azonban nem szerepel ebben a munkában (Pruthi, 2009). 2012-ben Hollandiából jelent meg egy hasonló retrospektív felmérés, mely 1989-től elemezte a MM-ban szenvedő betegek prognosztikai adatait és túlélését. Azt találták, hogy a tumorok közül náluk nemcsak a vékony, de a vastag tumorok száma is jelentősen növekedett a vizsgált periódusban (Hollestein, 2012). Kandolf-Sekulovic 2012-ben Belgrád lakosságára vonatkozóan közölt adatokat a MM-ról, melyben az ezredforduló utáni

periódusban igen alacsony incidencia és mortalitási adatokról számolt be. A prognosztikai faktorok tekintetében olyan paramétereket mutatott az ezredforduló körüli időszakból, mely szinte teljesen megegyezik a 80-as években regisztrált szegedi adatokkal. Tekintettel arra, hogy Szeged és Belgrád távolsága alig több 250 km-nél, valamint a lakosság fenotípusos jellege és a klímaviszonyok is azonosnak tekinthetők, így a legfontosabb különbség az eredményekben mégis csak a prevenció különböző szintjeiben keresendő. A szomszédos ország nem oly régen még háborúval küzdött, így érthető ilyen szempontból az elmaradás ezen a téren (Kandolf-Sekulovic, 2012).

Claus Garbe munkacsoportja Tübingenből 30 éves periódusról szóló epidemiológiai adatokat közölt a Cancerben a német MM-os betegek prognosztikai tényezőiről, illetve azok változásáról. Ebben a tanulmányban a vizsgálati időszak közel azonosnak tekinthető, ugyancsak három évtizedet ölel fel, mint amit munkacsoportunk vizsgált. Összehasonlítva a német eredményeket a klinikánkon talált adatokkal, jól látszik, hogy a hetvenes években jelentősen elmaradtunk a MM korai felismerésében a tübingeni klinikától, azonban az ezredfordulót követő periódusban a tumorvastagság megoszlása szinte teljesen megegyezik a két intézetben. Mindkét helyen azonos mértékben, szignifikánsan lecsökkent (T3-T4 tumorok összesen:14%) a vastag tumorok aránya (Lasithiotakis, 2006). A fenti adatok azt reprezentálják, hogy eredményeink nemzetközi összehasonlításban is megállják a helyüket, másrészt nem hiába való az az erőfeszítés, amit munkatársaimmal évtizedek óta vívunk Szegeden a MM prevenció különböző szintjén. Egyben megerősítenek abban, hogy érdemes folytatnunk a Melanoma Nap formájában 10 éve elkezdett országos felvilágosító programot, mert várhatóan megmutatkozik majd az eredménye a jövőbeli hazai bőrdaganatos statisztikai adatok alakulásában is.

5.6 A festékes anyajegyek és a melanoma malignum genetikai kockázati tényezői régióinkban

A MM és a festékes anyajegyek genetikai hátteréről szóló irodalomban robbanásszerű változás következett be az elmúlt néhány évben.

Mi több, a disszertáció készítése közben több olyan új irodalmi közlés látott napvilágot, mely alapvetően meghatározza az anyajegyek és melanoma kialakulásával kapcsolatos jövőbeli szemléletünket. Boris Bastian évtizedek óta meghatározó személyiség a melanoma pathogenesisével kapcsolatos molekuláris szemléletünk formálásában. 2014-ben egy olyan új osztályozást mutatott be, melyben a melanocyter léziók besorolása azok

lokalizációja, a háttérükben álló genetikai eltérések, a létrejöttükben szerepet játszó napfénynek kitettség jellege, illetve az egyes tumorok dignitása szerint történt (Bastian, 2014).

A forrongó tudományos kérdést jelzi, hogy napjainkban szinte naponta jelennek meg újabb és újabb információk az ivarsejtvonal-beli és szomatikus mutációkról, illetve különböző jelátviteli utakat érintő módosulásokról, melyek zöme nemcsak a MM pathomechanizmus feltárásában fontos, hanem előbb-utóbb terápiás konzekvenciával is bír. Erre a *BRAF*- és MEK-gátló szerek használatával már a klinikumban is alkalmazott példa van.

A MM-os családokon végzett molekuláris genetikai szűrővizsgálatokkal kapcsolatos első munkáink - megjelenésük idején, főleg hazai szintén –nemcsak úttörőnek számítottak, de nemzetközileg is elismert szaktekintélyek figyelmét keltették fel (Balogh, 2008; Szell, 2007). Kezdetben, 2002-ben az akkor L’Aquilaban (Olaszország) dolgozó Ketty Peris volt a segítségünkre a MM-os betegeinkből származó DNS minták *CDKN2A* gén szekvenálását illetően, később Prof. Széll Márta által irányított klinikai laboratóriumunkban történtek azok a munkák, melyeket a disszertációban bemutatam. 2007-ben megjelent első cikkünk a *CDKN2A* gén rendkívül ritka P48T mutációjának öröklődését mutatta be egy magyar családban, amelynek fiatal, multiplex primer MM-ban szenvedő tagja homozigóta formában, malignus betegségtől megkímélt, felmenői pedig heterozigóta formában hordozzák a mutációt (Széll, 2007). Közlésünket megelőzően mindössze 3 esetben írták le ezt a ritka mutációt, melyet korábban hasnyálmirigy carcinoma és többszörös primer MM mellett is heterozigóta formában azonosítottak olasz és olasz származású brazilai betegeken (Borg, 2000; Huber, 2006; Moore, 2000)

Ismereteink szerint, azóta sem közöltek P48T *CDKN2A* mutációt sem MM-ban sem egyéb daganatokban. A közleményünkben szereplő családban azokon a családtagokon, akik heterozigóta formában hordozták ezt a mutációt, nem jelentkezett semmiféle daganat, viszont az elhunyt betegünk leányánál kifejlődött serdülőkorában a CAMN szindróma. Ezek az adatok alátámasztják, hogy a melanoma ténylegesen multifaktoriális eredetű kórkép, hiszen még erős genetikai meghatározottság esetén is különböző genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők jelenléte módosíthatja a daganatképződést.

Későbbiekben a MM-os családszűrések kapcsán egy szintén ritka IVS1+37 G/C heterozigóta introni mutációt detektáltunk egy Szeged környéki faluban élő kiterjedt

családban (Balogh, 2012). Eddig két másik betegnél találtak ugyanilyen mutációt olaszországi szerzők, mindkét páciens melanomában és CAMN szindrómában szenvedett. Egy összefoglaló közlemény említi meg csupán ezt a ritka *CDKN2A* mutációt (Della, 2001; Harland, 2001; Orlow, 2007; Pastorino, 2008). Ebből az észlelésből egy olyan kooperációs munka született, melyben Balogh Klára PhD hallgatónak - Franco Pagani trieszti laboratóriumában - minigén módszer alkalmazásával sikerült azt is igazolnia, hogy az általunk észlelt introni mutáció szerepet játszik a splicing szabályozásában, azaz a mutáns allél jelenléte kóroki szereppel bírhat (Balogh, 2012).

A harmadik olyan család, ahol heterozigóta formában egy jól ismert R24P *CDKN2A* mutációt találtunk azt példázza, hogy a fenti mutáció nemcsak a MM, hanem egyéb daganatok, így az emlőrák, a pancreas carcinoma, valamint a gége és gyomorrák kialakulásában is genetikai tényezőként szerepelhet.

Több olyan MM-os család vizsgálata van függőben, akiknél *CDKN2A* mutációt nem találtunk, viszont az újonnan felfedezett MM hajlamosító gének ivarsejtvonal-beli mutációinak tesztelésére eddig még nem kerülhetett sor, azonban a rohamosan terjedő teljes genom szekvenálások a jövőben reményeink szerint új utakat nyitnak ezen a téren.

Nemcsak a már kialakult daganatos betegségekben végeztük el a nagyhatású mutációkra vonatkozó analízist, hanem arra nézve is végeztünk vizsgálatot, hogy a melanomára hajlamosító léziók kialakulásában van-e gén-környezeti kölcsönhatás. E munkáinkból kiemelendő, hogy a kékfény-kezelésen átesett és a fényterápiában nem részesült ikrek genetikai vizsgálatakor nem találtunk különbséget a melanomára hajlamosító gének és polimorfizmusok (*CDKN2a*, *MC1R*) vonatkozásában, ami azt sugallja, hogy a kékfény önmagában, genetikai háttér nélkül is kockázati tényező lehet a festéksejtes anyajegyek kialakulásában (Csoma, 2011).

5.7 Az esztétikai tattoo mint mechanikai ártalom és a melanoma malignum összefüggése, diagnosztikai nehézségek

Az ezredforduló után feltűnő volt számunkra a mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban, hogy egyre színesebb és változatosabb esztétikai tetoválásokkal és azok bőrgyógyászati szövődményeivel jelentkeznek a betegek vizsgálatra. Bakteriális gyulladásokat, az ajak kontúr esztétikai javításakor herpesz vírus infekciók fellángolását, nyári időszakban fototoxikus reakciók következtében kialakult bullosus dermatitist látunk

leggyakrabban a beavatkozást követően. Viszonylag gyakrabban figyelhetünk meg sarcoid típusú granulomatosis reakciókat is, mint késői komplikációt az esztétikai bőrvarrásokat követően.

A véletlennek köszönhető csupán, hogy néhány hónap leforgása alatt három olyan páciens is látóterünkbe került, akiknél a festékes anyajegy külleme megváltozott, mi több, egyiküknél MM fejlődött ki az esztétikai tetoválásában. Erről szóló megfigyeléseinket 2009-ben közzeltük egy rangos dermatopatológiai lapban (Varga, 2011). Áttekintve a téma irodalmát azt találtuk, hogy 1969-ben jelent meg az első esetismertetés, melyben tetoválásban kifejlődő MM-ról számoltak be (Kirsch, 1969). Megfigyeltek olyan esetet is, ahol a MM a korábbi radioterápia orientációjának jelölésére szolgáló tetoválásban jött létre (Bartal, 1980). Legjobb tudomásunk szerint alig több, mint tíz-tíz olyan esetet publikáltak az angol nyelvű irodalomban saját esetközlésünket megelőzően, melyben MM vagy hámeredetű daganat, elsősorban BCC, tetoválásban alakult ki (Lee, 2009; Paradisi, 2006). Évtizedeken át elsősorban az amalgám fogtömések következtében, a szájnyálkahártyán lévő, MM-ot imitáló kékesfekete színi eltérések okozta diagnosztikai nehézségekről lehetett olvasni a szakirodalomban, mely napjainkban is aktuális téma (Lundin, 2013). Évekkel ezelőtt mi magunk is közzeltünk egy amalgám tattooot bemutató esetet a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében (Ócsai, 2007).

A MM-ban napjainkban a prognózis szempontjából egyik legpontosabb és a kezelést alapvetően meghatározó tényezőként az őrszemnyirokcsomó patológiai státuszát tartják számon. A bőrön lévő tetoválások azonban a környéki nyirokcsomókban felgyülemelő festékszemcsék okozta gyulladás révén mind klinikailag, mind mikroszkópos elemzéseknél áttétképződést utánozhatnak, így megtévesztőek lehetnek. 1996-ban, még elektív nyirokcsomó kiirtások során észlelték először MM áttéket utánzó festékszemcsék megjelenését nyirokcsomókban (Anderson, 1996). 2001-ben jelent meg az első közlés arról, hogy őrszemnyirokcsomó-biopszia kapcsán találtak a diagnózis felállítását megzavaró festék depozíciót lágyéki nyirokcsomóban (Moehrle, 2001). Az esztétikai tetoválások divatjával az utóbbi években megszorodtak azok a közlések, melyek egyrészt a tetoválásokkal összefüggő MM képződéséről és a következményes diagnosztikus nehézségekről számolnak be (Nolan, 2013). Legfrissebb adatokat Zoubulis és munkatársai közölték a Hautarzt-ban (Nikolakis, 2015).

A festékes anyajegyek malignus átalakulása és a tetoválás okozta mechanikai trauma közötti ok-okozati összefüggés nehezen bizonyítható, azonban a véletlen egybeesést sem lehet elfogadni egyértelműen magyarázatként. Leírtak például olyan esetet, amikor egy jóindulatú anyajegyből származó sejtfészkek kerültek „autograft-ként” átültetésre kerültek a festéket bőrbe juttató tű révén, majd klinikailag MM-ot utánozó színi eltérést okoztak a tetováláson belül (Persechino, 2007). A mikrosérülések által elindított gyulladásos reakció és sebgyógyulási folyamat olyan immunológiai változásokat generálhat, mely nem elképzelhetetlen, hogy a melanocytákban daganatos átalakulást indíthat el az érintett tetovált területen.

5.8 Az elektrokemoterápia helye a melanoma malignum és egyéb bőrdaganatok kezelésében

Az ECT különféle tumorok kezelésében hatásosnak bizonyult eljárás (Campana, 2009; Marty, 2006; Sersa, 2006). Jelenleg fő felhasználási területeit a MM, az emlőrák és fej-nyak tumorok nem operálható cután és bőralatti metasztázisainak palliatív kezelése képezi, amikor az egyéb kezelési módszerek már elégtelennek bizonyultak. Ezekben az esetekben is hosszú távú, több éves remisszió érhető el (Byrne, 2006; Quaglino, 2008; Sersa, 2000; Snoj, 2006). Az utóbbi évek fejlesztései a nem operálható csont- és májástétek, valamint a lokálisan kiterjedt pancreas tumorok kezelését célozzák megvalósítani. Majomkísérletekben az agyi áttétek gyógyításában is felhasználásra került (konferencián elhangzott adatok). A fenti eredményekről csak szűk körben, Bolognában rendezett két elektrokemoterápiás kongresszuson hallhattunk beszámolót. A hatásos ECT előfeltétele a gyógyszer kellően magas koncentrációja és eloszlása a kezelt területen, valamint a megfelelő elektromos mező jelenléte. Az ESOPE trial vizsgálatai alapján a bleomycin mind szisztémás, mind intratumoralis alkalmazása is hatásos, míg a cisplatin elsősorban intratumoralis adás mellett vezet a legjobb eredmény eléréséhez (Mir, 2006b). Intravénás gyógyszer beadás esetén, az elektromos impulzusok leadását a kezelt területre a citosztatikum farmakokinetikai csúcsára kell időzíteni, amely emberben 8 és 28 perc között van (Domenge, 1996). Intratumoralis beadásnál ugyanakkor az elektromos impulzusokat a gyógyszer befecskendezése után 1 és 10 perc között kell időzíteni (Cemazar, 1998; Heller, 1997). A bleomycin intravénás adagja $15\ 000\text{IU}/\text{m}^2$, míg intratumoralis

beadás esetén $500\text{IU}/\text{cm}^3$. A cisplatin dózis a tumor nagyságától függően változik, intratumoralis adagolás mellett $1\text{ mg}/\text{cm}^3$ (Mir, 2006a).

A legtöbb ismertetett esetben az elektromos impulzusok 8 hullámban, 100 mikrosecundum alatt érkeznek 1 Hz-el, vagy újabban 5 kHz ismétlődő frekvenciával (Marty, 2006; Sersa, 2006). A célszövetben kialakult helyi mező függ az elektródák geometriájától és elhelyezésétől. Ezért az elektródák kiválasztásánál kellő körültekintéssel kell eljárni, figyelembe véve a daganat formáját, nagyságát és megfelelően kell kiválasztani az impulzusok nagyságát is (Miklavcic, 2006).

Az elektromos impulzusok applikációja a tumorba történhet lap elektródákkal, melyeket a tumor feletti bőrre helyezünk, vagy tű elektródákkal, melyeket a tumorba szúrunk (Puc, 2004) (44. ábra).

Az utóbbi néhány évben fejlesztett, az operatőr mutatóujjára felhúzható elektródák segítségével a szájüregi daganatok és a nőgyógyászati daganatok palliatív kezelésében is alkalmazható a módszer. A gyógyszerekhez hasonlóan, önmagában az elektromos impulzusok leadása sem - vagy csak igen kis mértékben - hatásos a tumor növekedésére (Belehradek, Jr., 1991; Mir, 1991; Sersa, 1995).

Az ECT vizsgálatok nagy részében intratumoralis bleomycint használtak, különböző feltételek (impulzus generátor, tumor nagyság, követési idő) mellett. Pozitív klinikai választ 73-98%-ban észleltek (Byrne, 2005; Gaudy, 2006; Glass, 1996b; Shimizu, 2003). Az ESOPE multicentrikus vizsgálatban 20 MM-os betegnél 98 cutan csomót kezeltek, ahol OR: 80,6% és a CR: 66,3% volt (Marty, 2006). Ezt követően 2008-ban számoltak be egy 14 főből álló MM-os betegcsoporton végzett vizsgálatról, ahol 233 cutan és subcutan metastasisnál történt ECT. Ebben a vizsgálatban a teljes válasz aránya 93 % volt, ebből 58 % CR-nak bizonyult. Megemlítendő viszont, hogy a betegek felénél többször végeztek kezelést (Quaglino, 2008). A fenti vizsgálatok eredményei nehezen összehasonlíthatóak az eltérő beteganyag és módszer miatt, a tendencia azonban mindenképpen pozitív és ígéretes.

A saját betegeinkre vonatkozó vizsgálati adatokban észlelt relatíve alacsonyabb pozitív tumor válasz részben abból adódik, hogy az általunk kezelt elváltozások mérete jóval nagyobb volt ($86\% > 0,5\text{cm}^3$), mint a korábbi vizsgálatokban, illetve, hogy egy betegen átlagosan több metasztázist kezeltünk ($n=1-25$, átlag 12).

A különböző szövetek szerkezeti eltérései, strukturális heterogenitása miatt nehéz meghatározni a sejtmembrán átjárhatóságához szükséges elektromos mezőt (Pavselj, 2005). Betegeinknél a kezelt metasztázisok 69%-a korábban irradiált területen helyezkedett el, ami befolyásolhatta a szövetek szerkezetét. A tumorok méretén és nagy számán kívül ez is oka lehet annak, hogy eredményeink szerényebbek a korábbi irodalmi adatokénál. Újabb vizsgálatok tisztázhatnák, hogy a korábbi besugárzás befolyásolja-e az ECT hatékonyságát, és ha igen, milyen mértékben. Ugyancsak hasznos lenne meghatározni azt a sugárdózist, amelynél a besugárzás hatására a szövetek már olyan szerkezeti átalakuláson esnek át, ami megnehezíti az elektroporációt.

Colombo és munkatársai egy publikációban összehasonlították az elektrokemoterápiás kezelést a bőráttek egyéb kezelési módszereivel (Colombo, 2008). Eszerint az ECT költségesebb, de hatékonyabb, mint a besugárzás. Az ECT magasabb költségeiből következik, hogy azonos költségvetésből kevesebb beteg látható el, azonban az ECT nagyobb hatékonysága miatt viszont több betegnél lehet teljes remissziót elérni. Összevetve a végtagok hyperthermiában elvégzett kemoperfúziójának költségével és az interferon α kezeléssel, az ECT olcsóbb, ugyanakkor hatékonyabb eljárásnak bizonyult.

A TNF α és γ interferonnal végzett igen hatékony izolált végtagi perfúzióhoz képest az ECT olcsóbb, de kevésbé hatásos beavatkozás. Colombo költséghatékonysági elemzése szerint az ECT relatíve alacsony ára miatt ugyanakkora összegből több beteg kezelhető, így összességében több betegnél érhető el akár teljes remisszió is (Colombo, 2008). Manapság az MM kezelésében a célzott terápiás kelléktár sok esetben helyettesítheti az ECT-t, azonban az új gyógyszerek terápiás költsége sokszorosa a régi klasszikus terápiás modalitásokénak, azonban utóbbiakkal összehasonlítva nem történtek költséghatékonysági vizsgálatok. Itt kell megemlíteni, hogy az ECT a modern molekulárisan célzott kezelésekkal is kombinálható eljárás (Valpione, 2015).

Egy ECT beavatkozás során magányos vagy többszörös tumoros csomók kezelhetők, egészen 100 darabig (Snoj, 2007). Már egyetlen kezelés is a daganatok teljes eltűnését eredményezheti akár több évre, ugyanakkor, ha a kezelés nem volt hatásos, az havonta megismételhetők. Eredményeink szerint nagyobb méretű elváltozások is sikeresen kezelhetők az elektromos impulzusok tumor szövetbe történő ismételt leadásával. Mivel az immunterápiás kezelések- mind a CTLA-antitestek, mind a programozott sejthalál receptor

1 (PD1) és programozott sejthalál ligand 1 (PD1L) inhibitorok is elsősorban a kis tumor volumennel terhelt betegeknél hatékonyak, így a kiterjedt bőrátétben szenvedőknél valószínűleg továbbra is terápiás opcióként szerepel majd az ECT.

Szervkímélő beavatkozásoknál, a sebészi kimetszés előtt végzett ECT, alkalmas eljárás a tumormassza megkisebbitésére. Ilyen céllal alkalmazták anális MM-nál sphincter-megtartó resectió előtt (Snoj, 2005), illetve ujjon elhelyezkedő chodrosarcoma esetében, amikor kézujjat kíméltek meg az amputációtól (Shimizu, 2003).

Sikeresen alkalmazták az arcra lokalizálódó basaliomák kezelésére is (Glass, 1996a). Az ECT jótékony antitumoralis hatása itt is bizonyított, és kiterjedtebb daganatoknál mind basalioma, mind MM metasztázisok esetén, jobb kozmetikai eredmény érhető el, mint sebészi kimetszéssel, ami nem elhanyagolható szempont (Heller, 1998; Kaehler, 2010). 2008-ban számoltak be penisen elhelyezkedő Kaposi sarcoma sikeres ECT-s kezeléséről, amivel 2 év teljes remissziót tudtak elérni (Curatolo, 2008). 2009-ben Snoj és munkatársai egy vérző MM recidíva ECT kezelésével sikeresen megmentették a beteg végtagját (Snoj, 2009).

Mindezekből kiindulva kezdtük el a nem operálható, igen nagyszámú basaliomát hordozó Gorlin-Goltz szindrómában szenvedő betegeinknél is az ECT kezelést klinikánkon 2009-ben. Akkoriban derült fény arra, hogy a már 1960 óta ismert és klinikai tünetei alapján jellemzett genodermatózis, a Gorlin-Goltz szindróma (GORLIN, 1964) hátterében a *PTCH1* (kromoszóma 9q22), a *PTCH2* (kromoszóma 1p32, illetve a *SUFU* gének (10q24-q25) ivarsejtvonal-beli mutációi állnak (Johnson, 1996; Pastorino, 2009; Smyth, 1999). Az embrionális fejlődés során a normál szöveti differenciációban alapvető szerepet játszó hedgehog jelátviteli út szomatikus mutációit, így a *PTCH* gén, illetve a jelátviteli út további elemeinek (smoothened) szomatikus mutációit a basalsejtes carcinomákban és egyéb tumorokban is igazolni tudták (Von Hoff, 2009; Xie, 1997). Mindezen felismerések vezettek a később a vismodegib nevű gyógyszer kifejlesztéséhez (Taipale, 2000). Megjegyzendő, hogy e szer hatóanyagának felfedezése is a véletlennek köszönhető: már az ötvenes években (BINNS, 1962) felfigyeltek arra a tudósok, hogy a kaliforniai liliumot (*Veratrum californicum*) legelő vemhes juhok számos fejlődési rendellenességben szenvedő bárányt ellettek. Közös jellemzőjük volt, hogy zömmel cephalicus fejlődési rendellenességekkel születtek, melyek közül a cyclopia (egyszeműség) sem volt ritka. A növény

teratogenitásáért felelős anyagot erről a hatásáról cyclopaminnak nevezték el. Ebből a természetes hedgehoge inhibitorként azonosított (smoothened gátló) molekulaszervezetből kiindulva jutottak el negyven évvel később a szintetikusan előállított vismodegibhez, melyet Erivedge néven 2012-ben regisztráltak a kiterjedt és metasztatizáló basalioma gyógyszereként az USA-ban. Napjainkban szelektált betegpopuláció kezelésére már hazánkban is elérhető az említett gyógyszer, mindezek ismeretében azonban az általunk használt ECT jóval olcsóbb, többször ismételhető, hatékony és kevesebb mellékhatással bíró alternatíva a kiterjedt, illetve multiplex basaliomák, így a Gorlin-Goltz szindrómás betegek kezelésében.

Összefoglalásként az ECT-ről elmondható, hogy egy relatíve új, elismert klinikai módszer a cutan és subcutan tumorok gyógyításában, melyet akkor alkalmaznak, amikor egyéb onkológiai modalitás már nem jön szóba. Előnye, hogy különböző szövettani típusú daganatok esetében is hatásos, kivitelezése egyszerű, minimális mellékhatása van, ismételhető, nagyszámú tumor kezelhető egyszerre, és költséghatékony. Soliter lézió esetén az ECT lehet kuratív. Főleg idős korban jelenthet kiváló és hatékony alternatívát a daganatkezelésben. Multiplex elváltozásoknál az ECT képes a betegek életminőségének javítására, függetlenül a várható élettartamtól. A fájdalmas vagy vérző léziók tünetmentesítésén túl, elősegíti a betegek szociális beilleszkedését. Kiemelendő, hogy munkacsoportunk is aktív szerepet vállalt abban, hogy e módszer napjainkra bekerült a nemzetközi ajánlások közé mind a MM bőrmetasztázisok, mind a nem operálható basaliomák kezelésében.

6 AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSAI

1. Bőrgyógyászati szűrővizsgálatok kapcsán **elsőként nyertünk adatokat** arról, hogy:
 - Magyarországon az **egészséges tinédzser** populációban a MM kialakulása szempontjából fontos kockázati tényezőként számon tartott **CMN előfordulása magas**, mi több, **minden negyedik gyerek CAMN-t is hordoz** bőrén.
 - A CAMN szindrómában szenvedő egészséges egyének szemészeti szűrésekor megállapítottuk, hogy **nemcsak a bőrükön, hanem a szemükben is** szignifikánsan **magasabb** a különböző típusú **festékes anyajegyek** előfordulása, mint az a nem anyajegyese kontroll csoporton belül tapasztalható volt.
2. Epidemiológiai felmérésünkéből kiderült, hogy az egészséges gimnazista korosztályból azok, akik sárgaság miatt újszülöttkorukban **kékfény-kezelésen estek át, több CAMN-t hordoznak** a bőrükön, mint a fénnel nem kezelt társaik.
 - Ikervizsgálatokban **elsőként validáltuk**, hogy szignifikánsan **magasabb** számban találtunk mind CMN-t, mind CAMN-t azoknál, akik **kékfény besugárzáson átestek** újszülöttként.
 - Szintén **elsőként** írtuk le, hogy a kékfény-kezelés anyajegyképződést befolyásoló hatása **függetlennek tűnik genetikai sajátosságoktól**: a vizsgált ikerpopulációban sem a *MC1R* gén, sem a *HAL I439V* gén polimorfizmusai nem mutattak kapcsolatot az anyajegyek száma és a kékfény-kezelés viszonylatában.
 - Az ikervizsgálataink arra is rámutattak, hogy az ikerpárokon belül nemcsak a bőrön, hanem a **szemben lévő festékes anyajegyek** számbeli **különbsége** is megmutatkozik a kékfény-kezeléssel összefüggésben.
3. A MM-ban szenvedő betegeinknél elvégzett *CDKN2A* ivarsejtvonal-beli mutáció analízisek során két ritka és egy gyakoribbnak tekinthető mutációt találtunk:

- Többszörös primer MM-ban szenvedő CAMN szindrómás, egyénen egy ritka **P48T CDKN2A gén mutációt homozigóta formában** igazoltunk, míg a családjában a fenti mutációt heterozigóta formában hordozó szülei és gyermeke egészségesek. Eredményünk támogatja azt az elméletet, miszerint a MM multifaktoriális eredetű. Az irodalmi adatokkal szemben az általunk vizsgált családban e fenti nagyhatású mutáció heterozigóta formája nem vezetett MM kialakulásához, mely arra utal, hogy **a veleszületett daganatos predispozíciót egyéb genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők is módosíthatják.**
 - Egy gyakorinak számító, heterozigóta **R24P CDKN2A mutációt** detektáltunk egy többszörös MM-ban, emlő és hasnyálmirigy rákban szenvedő betegnél és családjában, mely felveti e mutáció **más daganatos betegséggel való kapcsolatát is.**
 - Szintén egy ritka heterozigóta **intronális CDKN2A mutációt (IVS1+37 G /C)** találtunk egy MM-ot és CAMN szindrómát halmozottan hordozó családban. *In vitro* minigén eljárással **elsőként** kimutattuk, hogy e fenti genetikai eltérés a **splicing szabályozásra van befolyással.**
4. Az epidemiológiai vizsgálatainkból és a szegedi lakosok között az elmúlt harminc évben újonnan diagnosztizált MM-ban szenvedők adatainak elemzéséből származó **új megállapítások:**
- az **intermittáló napfény-expozíció** jelenti **a legfontosabb exogén kockázati tényezőt** a festékes daganat gyakoriságának jelentős növekedésében a régiókban.
 - A bőr **napfénykárosodásának** markereként értékelt soláris lentigo már a **tinédzserek legnagyobb hányadában** jelen van a populációban.
 - Az Országos Melanoma Nap során szűrésre jelentkezők napozási szokásainak elemzéséből is kitűnik, hogy régióink **lakossága nem tartja be a fényvédelemmel kapcsolatos alapvető szabályokat,** melynek hatása már fiatal korban megjelenik.

5. **Elsőként alkalmaztuk Magyarországon az elektrokemoterápiát az *in transit* MM bőráttek kezelésében**, melynek során igazoltuk, hogy a módszer nemcsak a kisebb, hanem a több cm átmérőjű és előzetesen sugárkezelésen átesett daganatok palliatív terápiájában is igen hatékony.
6. **Elsőként** számoltunk be az irodalomban arról, hogy **Gorlin-Goltz szindrómában** is az ECT kiváló eredménnyel alkalmazható technika a multiplex és/vagy irresecabilis BCC-k kezelésében.

7 AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

1. A bőrgyógyászati szűrővizsgálatok kapcsán mind a tinédzser, mind a felnőtt populációra vonatkozóan megállapítható volt, hogy **régióink lakossága jelentős mennyiségű UV-fényterhelésnek van kitéve**, ami mindenképpen előre vetíti, hogy a jövőben is folyamatosan növekedni fog úgy a hámeredetű, mint a festékesjetekekből kiinduló rosszindulatú daganatok előfordulása. Mindezek alapján **szükségszerűnek látszik a fényvédelemről szóló széleskörű tájékoztatás** mellett **szigorú szabályok bevezetése**, melyben a mesterséges napágyak használatát korlátozzák.
2. Munkacsoportunk korábbi felvetését új eredményeink is megerősítik, miszerint a CAMN szindrómában szenvedő egyéneknél nemcsak a bőr, hanem a **rendszeres szemészeti szűrővizsgálat** is fontos. A mindkét lokalizációban nagyobb kockázattal kifejlődő MM korai felismerése szempontjából a CAMN-t hordozók gondozásba vétele és időnkénti bőrgyógyászati ellenőrzése szükséges már kisgyermekkorától.
3. Az **újszülöttkori kékfény-kezelés** hatására **több anyajegy fejlődik ki, mind a szemben, mind a bőrön**. Ezeknek az egyéneknek is **szorosabb bőrgyógyászati és szemészeti után követése szükséges**.
4. A **kékfény-kezelés** ma is nélkülözhetetlen az újszülöttkori sárgaság kezelésében, azonban a késői szövödmények minimalizálása érdekében fontos lenne egy **egységes nemzeti irányelv kidolgozása** a pontos indikációval kapcsolatban, illetve arról, hogy miként kivitelezendő maga a kezelés. Biztosítani szükséges a **szűk spektrumú kékfényt kibocsátó, diódalámpák használatát** az összes újszülött osztályon. Mindezek hatására a jövőben várható, hogy a még éretlen immunrendszerű újszülöttek a lehető legkevesebb potenciálisan káros fényhatásnak lesznek kitéve Magyarországon is.
5. A MM-ot halmozottan hordozó családok **genetikai szűrővizsgálatával a veszélyeztetettek kiemelése és szoros követése** megvalósítható. A rendszeres szűrővizsgálatok tervezése szempontjából elsősorban olyan *CDKN2A* gén mutáció hordozásnak van különösebb jelentősége, ahol a genetikai eltérés a

nemcsak a bőr, hanem más szervekből kiinduló daganat, így például a hasnyálmirigyrák kockázatát is jelentősen megnöveli.

6. Az **ECT** alkalmazását az *in transit* MM bőráttek kezelésében már a NICE guideline is összegzi, részben eredményeinket is felhasználva. **Sürgető e hatékony módszer hazai elterjesztése**, melynek jelenleg legfontosabb gátja, hogy eddig nem került be a finanszírozott kezelési eljárások közé Magyarországon.
7. A bőrön, illetve a bőr alatt elhelyezkedő, különböző szövettani típusú primer és áttéti daganat roncsolására alkalmas ECT módszer sok esetben nemcsak hatékonyabb más kezeléseknél, de **számos igen költséges daganatellenes kezelést is kiválthat a jövőben**. Mi több, nem operálható nőgyógyászati, szájüregi daganatok, hasnyálmirigy, máj-, agy- és csontáttek kezelésében és a génterápiában is fejlesztik a technikát, mely jelzi a benne rejlő potenciált.

8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Arra, hogy az ember új összefüggések keresésére szenteljen időt és energiát, a belső készítés mellett „környezeti tényezők” is hatással vannak. Harminc éve munkahelyem a **Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikája**, ahol diákköri hallgatóként érintett meg a tudományos érdeklődés szelleme. Lelkes fiatalként olyan tudományos műhelybe csöppentem, ahol jókedvű és baráti hangulatú munkacsoportban születtek kimagasló, példaértékű teljesítmények. Hogy az egyetemi értékrendben elvárt gyógyítás-oktatás-kutatás hármas funkciónak megfelelni munkaidőben nem lehet, ezt már korán megtanulhattam **Simon Miklós professzor úrtól**.

Dobozy Attila akadémikus, professzor úrnak, köszönhetem, hogy diákkörösként bevezetett az immunológiai kutatásba, majd később évtizedes közvetlen munkakapcsolatban megtanította, hogy milyen odaadást és lelkiismeretes munkát követel a betegellátás. Később az onkológia betegek gyógyítását tűzte ki feladatommként, és mindvégig segítette munkámat ezen a göröngyös úton, mind a klinikai, mind a tudományos pályafutásom során.

Hálával gondolok **Szekeres Lenke tanárnőre**, aki bevezetett a bőrgyógyászati-onkológiai betegellátás rejtelseibe.

Eckhardt Sándor akadémikus úrnak is sok köszönettel tartozom azért, hogy klinikai onkológus lehettem, és amiért évtizedek óta figyel, hasznos tanácsaival támogatja szakmai életpályámat.

Kemény Lajos professzor úrtól is feltétlen bizalmat és támogatást kaptam a mindennapi munkámban, hogy folytathassam azt a tevékenységet, amit korábban elkezdtem. Világos útmutatásaival, önzetlen segítségével nagyban hozzájárult a disszertáció elkészültéhez.

Évtizedes barátság fűz **Bata-Csörgő Zsuzsanna professzor asszonyhoz**, akinek bátorításáért, lelki támogatásáért, időnként szigorú kritikáiért is hálával tartozom. Nemcsak a disszertáció elkészítésében, hanem a hétköznapiakban is mindig számíthatok rá.

Sok köszönettel tartozom **Hammer Helga, Orvos Hajnalka és Széll Márta professzor asszonyoknak** a kollaborációban végzett gyümölcsöző munkákért.

A legnagyobb mindennapi hajtóerőt azonban a **munkatársaimtól** nyert lendület adja: a **multidiszciplináris onkológiai munkacsoporton** belüli együttgondolkodás nemcsak a betegekkel kapcsolatos problémák megoldását segíti, hanem a tudományos kutatás

előrehaladásához is fontos motivációt ad, ezért **mindannyiuknak** egyenként is köszönettel tartozom. A küzdelmes hétköznapokban rengeteg segítséget, lelkesedést kaptam **Gyulai Rollandtól, Baltás Esztertől** és **Ócsai Henriette-től**, ezért külön-külön is hálás köszönettel tartozom nekik, és egyben büszke vagyok az ő szép sikereikre, mely részben közös munkánk gyümölcse.

Munkatársaim, barátaim - **Csoma Zsanett, Kis Erika, Korom Irma, Tóth-Molnár Edit és Varga Erika** (korábbi PhD hallgatóm) - hihetetlen energiája, szorgalma és munkabírása nélkülözhetetlen volt az évtizedes közös kutatómunkánk során, a disszertáció alapját képező dolgozatok elkészítésében és a mai mindennapos munkában is, amiért őszintén hálás vagyok. Hálával gondolok vissza **Balogh Klára PhD hallgatómra** és arra a sok-sok **egyetemi hallgatóra** - közülük többen bőrgyógyász kollégák lettek -, akik irányításommal írták szakdolgozatukat, illetve **tudományos diákkörösként** szép díjakkal ajándékoztak meg. Jelenlegi **PhD hallgatóim, Kurgyis Zsuzsanna és Buknicz Tünde** szorgalmasan dolgoznak, amit szintén köszönök nekik.

Viharosné Dósa Rácz Évának hálás vagyok a statisztikai értékelésben végzett segítségéért. **Borsodi Anikó és Duda Ernő** professzoroknak hasznos tanácsaikért, segítségükért tartozom köszönettel. A dolgozat kivitelezésében végzett munkáért és az évtizedek óta nyújtott technikai segítségéért **Gyimesi Andrea** könyvtárosnak vagyok hálás.

Természetesen a családi mikrokörnyezet is fontos motiváló hatással bír. **Szüleimtől, Édesanyámtól** és **néhai Édesapámtól** is példaértékű kitartást és munkabírást tanulhattam. Az **egész családom és barátaim** támogatása is mindvégig fontos volt számomra. Azonban **Férjem és Fiam** folyamatos motiválásának, türelmének és szeretetének köszönhetem, hogy a doktori értekezés megírásához elegendő energiát meríthettem.

9 Rövidítések jegyzéke

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastic lymphoma kinase
ALMM	acrolentiginosus melanoma malignum
BAP1	breast cancer- associated protein 1
BCC	basalsejtes carcinoma
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CAMN	klínikailag atípusos melanocytás naevus
CAMNS	klínikailag atípusos melanocytás naevus szindróma
cAMP	ciklikus adenzin monophosphat
CDK4	ciklin dependens kináz 4
CDKN2A	ciklin dependens kináz 2 A
CHN	choroidalis naevus
c-KIT	KIT-oncogen
CMN	közönséges melanocytás naevus
CN	congenitalis naevus - veleszületett anyajegy
CPD	ciklobután pirimidin dimer
CTLA-4	citotoxicus T-limfocita asszociált antigén 4
DNS	dezoxiribonukleinsav
ECT	elektrokemoterápia
ESOPE	European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy
GNA11	G-protein (Guanine nucleotide-binding protein) alfa 11
GNAQ	G-protein Q polipeptid
HAL	Histidase gén
HIV	humán immundeficiencia vírus
HRAS	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
IARC	International Agency for Research on Cancer
IF	iris szeplő
IN	iris naevus
KK	kékfény-kezelés
LMM	lentigo maligna melanoma
MC1R	melanocortin-1 receptor
MITF	microphthalmia-asszociált transzkripció faktor
MM	melanoma malignum
RNS	ribonukleinsav
MSH	melanocyt-stimuláló hormon
NMM	nodularis melanoma malignum
NRAS	neuroblastoma RAS viral homolog

dc_1030_15

NTRK1	tyrosine kinase neurotrophin receptor
PCR	polimeráz láncreakció
PCTH	patched tumor szuppresszor gén
PD	progresszív betegség
PD1	programozott sejthalál receptor 1
PD1L	programozott sejthalál ligand 1
POMC	pro-opiomelanocortin
PR	részleges regresszió
PTEN	phosphatase és tensin homolog
RET	„rearranged during transfection” gene
RHC	„red hair color”- vörös hajszín
ROS	szabad oxigéngyök
ROS1	ROS-1 oncogen
RTK	receptor tirozine kinase
SCC	laphámcarcinoma
SNB	őrszemnyirokcsomó-biopszia
SD	stabil betegség
SNP	single nucleotide polimorphism
SSM	felszínesen terjedő melanoma
SUFU	suppressor of fused homolog
TERT	telomerase revers transcriptase
TNM	tumor-nyirokcsomó-áttét besorolás
UCA	urokánsav
UV	ultraibolya
VGP	vertikális növekedési fázis
WHO	World Health Organization

10 IRODALOM

- Albert DM, Searl SS, Forget B, Lavin PT, Kirkwood J, Nordlund JJ: Uveal findings in patients with cutaneous melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1983;95:474-479.
- Algvere PV, Marshall J, Seregard S: Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:4-15.
- Alper JC, Holmes LB: The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol.* 1983;1:58-68.
- Anderson LL, Cardone JS, McCollough ML, Grabski WJ: Tattoo pigment mimicking metastatic malignant melanoma. *Dermatol Surg.* 1996;22:92-94.
- Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maitre M és mtsai.: Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 3:22-31.
- Armstrong BK, de Klerk NH, Holman CD: Etiology of common acquired melanocytic nevi: constitutional variables, sun exposure, and diet. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77:329-335.
- Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Larkin J, Liskay G, Maio M és mtsai.: coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated *BRAF* (V600) mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med.* 2015;13:2061.
- Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B: Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:e733-e739.
- Asplund A, Gustafsson AC, Wikonkal NM, Sela A, Leffell DJ, Kidd K és mtsai.: PTCH codon 1315 polymorphism and risk for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2005;152:868-873.
- Augustsson A, Stiernér U, Suurkula M, Rosdahl I: Prevalence of common and dysplastic naevi in a Swedish population. *Br J Dermatol.* 1991;124:152-156.
- Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F és mtsai.: Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1873-1880.
- Autier P, Dore JF, Gefeller O, Cesarini JP, Lejeune F, Koelmel KF és mtsai.: Melanoma risk and residence in sunny areas. EORTC Melanoma Co-operative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer.* 1997;76:1521-1524.

- Ayyash H, Hadjigeorgiou E, Sofatzis I, Dellagrammaticas H, Sideris E: Green or blue light phototherapy for neonates with hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child*. 1987;62:843-845.
- Baade P, Coory M: Trends in melanoma mortality in Australia: 1950-2002 and their implications for melanoma control. *Aust N Z J Public Health*. 2005;29:383-386.
- Balatoni T, Liskay G, Miklos Z, Kasler M: [Epidemiology of malignant melanoma (Clinical experience at the National Institute of Oncology in Hungary)]. *Orv Hetil*. 2011;152:1000-1006.
- Bald T, Quast T, Landsberg J, Rogava M, Glodde N, Lopez-Ramos D és mtsai.: Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma. *Nature*. 2014;507:109-113.
- Ballone E, Passamonti M, Lappa G, Di Blasio G, Fazio P: Pigmentary traits, nevi and skin phototypes in a youth population of Central Italy. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:189-195.
- Balogh K, Széll M, Dobozy A, Kemény L, Oláh J: A *CDKN2A* gén ritka, ivarsejtvonal-beli mutációja egy multiplex primer melanómában szenvedő betegben és családjában. *Bőrgyógy Vener Szle*. 2008;84:71-75.
- Balogh K, Széll M, Polyanka H, Pagani F, Bussani E, Kemény L és mtsai.: Detection of a rare *CDKN2A* intronic mutation in a Hungarian melanoma-prone family and its role in splicing regulation. *Br J Dermatol*. 2012;167:131-133.
- Bartal AH, Cohen Y, Robinson E: Malignant melanoma arising at tattoo sites used for radiotherapy field marking. *Br J Radiol*. 1980;53:913-914.
- Bastian BC: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239-271.
- Bastian BC, Leboit PE, Pinkel D: Mutations and copy number increase of *HRAS* in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol*. 2000;157:967-972.
- Bauer J, Buttner P, Luther H, Wiecker TS, Mohrle M, Garbe C: Blue light phototherapy of neonatal jaundice does not increase the risk for melanocytic nevus development. *Arch Dermatol*. 2004;140:493-494.
- Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C: Interventional study in 1,232 young German children to prevent the development of melanocytic nevi failed to change sun exposure and sun protective behavior. *Int J Cancer*. 2005;116:755-761.
- Belehradek J, Jr., Orłowski S, Poddevin B, Paoletti C, Mir LM: Electrochemotherapy of spontaneous mammary tumours in mice. *Eur J Cancer*. 1991;27:73-76.
- Benders MJ, van Bel F, van de BM: Haemodynamic consequences of phototherapy in term infants. *Eur J Pediatr*. 1999;158:323-328.
- Berg P, Lindelof B: Is phototherapy in neonates a risk factor for malignant melanoma development? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:1185-1187.

- Binns W , James LF, Shuppe JL, Thacker EJ: Cyclopiantype malformation in lambs. Arch Environ Health. 1962;5:106-108.
- Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S: Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4757.
- Borg A, Sandberg T, Nilsson K, Johannsson O, Klinker M, Masback A és mtsai.: High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in *CDKN2A* mutation-positive melanoma families. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1260-1266.
- Braunstein RE, Sparrow JR: A blue-blocking intraocular lens should be used in cataract surgery. Arch Ophthalmol. 2005;123:547-549.
- Bulliard JL, Cox B, Elwood JM: Latitude gradients in melanoma incidence and mortality in the non-Maori population of New Zealand. Cancer Causes Control. 1994;5:234-240.
- Byrne CM, Thompson JF: Role of electrochemotherapy in the treatment of metastatic melanoma and other metastatic and primary skin tumors. Expert Rev Anticancer Ther. 2006;6:671-678.
- Byrne CM, Thompson JF, Johnston H, Hersey P, Quinn MJ, Michael HT és mtsai.: Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). Melanoma Res. 2005;15:45-51.
- Campana LG, Mocellin S, Basso M, Puccetti O, De Salvo GL, Chiarion-Sileni V és mtsai.: Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. Ann Surg Oncol. 2009;16:191-199.
- Candido S, Rapisarda V, Marconi A, Malaponte G, Bevelacqua V, Gangemi P és mtsai.: Analysis of the B-RafV600E mutation in cutaneous melanoma patients with occupational sun exposure. Oncol Rep. 2014;31:1079-1082.
- Carli P, Biggeri A, Giannotti B: Malignant melanoma in Italy: risks associated with common and clinically atypical melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol. 1995;32:734-739.
- Carli P, Biggeri A, Nardini P, De G, V, Giannotti B: Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: an analytical study in a southern European population. Br J Dermatol. 1998;138:422-425.
- Carli P, Biggeri A, Nardini P, Salani B, Giannotti B: Epidemiology of atypical melanocytic naevi: an analytical study in a Mediterranean population. Eur J Cancer Prev. 1997;6:506-511.
- Carli P, Naldi L, Lovati S, La Vecchia C: The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. Int J Cancer. 2002;101:375-379.
- Cemazar M, Milacic R, Miklavcic D, Dolzan V, Sersa G: Intratumoral cisplatin administration in electrochemotherapy: antitumor effectiveness, sequence dependence and platinum content. Anticancer Drugs. 1998;9:525-530.

- Chellini E, Crocetti E, Carli P, Martini A, Giovannetti L: The melanoma epidemic debate: some evidence for a real phenomenon from Tuscany, Italy. *Melanoma Res.* 2007;17:129-130.
- Chen A, Du L, Xu Y, Chen L, Wu Y: The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: *bmal1* and cryptochrome 1 in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatr Res.* 2005;58:1180-1184.
- Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA: Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol.* 2005;23:2669-2675.
- Colombo GL, Matteo SD, Mir LM: Cost-effectiveness analysis of electrochemotherapy with the Cliniporator trade mark vs other methods for the control and treatment of cutaneous and subcutaneous tumors. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:541-548.
- CREMER RJ, PERRYMAN PW, RICHARDS DH: Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet.* 1958;1:1094-1097.
- Csoma Z, Erdei Z, Bartusek D, Dosa-Racz E, Dobozy A, Kemeny L és mtsai.: The prevalence of melanocytic naevi among schoolchildren in South Hungary. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008a;22:1412-1422.
- Csoma Z, Erdei Z, Bartusek D, Dosa-Racz E, Dobozy A, Kemeny L és mtsai.: [The prevalence of melanocytic naevi among teenagers]. *Orv Hetil.* 2008b;149:2173-2182.
- Csoma Z, Hencz P, Orvos H, Kemeny L, Dobozy A, Dosa-Racz E és mtsai.: Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. *Pediatrics.* 2007a;119:1036-1037.
- Csoma Z, Hencz P, Orvos H, Kemeny L, Dobozy A, Dosa-Racz E és mtsai.: Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. *Pediatrics.* 2007b;119:1269.
- Csoma Z, Kemeny L, Olah J: Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008c;358:2523-2524.
- Csoma Z, Meszes A, Abraham R, Bakki J, Gyurkovits Z, Kemeny L és mtsai.: Születési jegyek, újszülöttkori bőrelváltozások. Az anyalcsóktól az epidermolysis bullosáig. *Orv Hetil.* 2014;155:500-508.
- Csoma Z, Toth-Molnar E, Balogh K, Polyanka H, Orvos H, Ocsai H és mtsai.: Neonatal blue light phototherapy and melanocytic nevi: a twin study. *Pediatrics.* 2011;128:e856-e864.
- Curatolo P, Mancini M, Ruggiero A, Clerico R, Di Marco P, Calvieri S: Successful treatment of penile Kaposi's sarcoma with electrochemotherapy. *Dermatol Surg.* 2008;34:839-842.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC: Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4340-4346.

- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H és mtsai.: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135-2147.
- Darlington S, Siskind V, Green L, Green A: Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:715-722.
- de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM: Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer.* 2003;107:119-126.
- de Vries E, Coebergh JW: Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer.* 2004;40:2355-2366.
- Della TG, Pasini B, Frigerio S, Donghi R, Rovini D, Delia D és mtsai.: *CDKN2A* and *CDK4* mutation analysis in Italian melanoma-prone families: functional characterization of a novel *CDKN2A* germ line mutation. *Br J Cancer.* 2001;85:836-844.
- Dennis LK, White E, Lee JA, Kristal A, McKnight B, Odland P: Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. *Am J Epidemiol.* 1996;143:248-256.
- Dessars B, De Raeve LE, Morandini R, Lefort A, El Housni H, Ghanem GE és mtsai.: Genotypic and gene expression studies in congenital melanocytic nevi: insight into initial steps of melanotumorigenesis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:139-147.
- Dessinioti C, Plaka M, Stratigos AJ: Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial. *Future Oncol.* 2014;10:927-936.
- Di Cesare S, Maloney S, Fernandes BF, Martins C, Marshall JC, Anteckka E és mtsai.: The effect of blue light exposure in an ocular melanoma animal model. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:48.:48.
- Dika E, Fanti PA, Fiorentino M, Capizzi E, Neri I, Piraccini BM és mtsai.: Spitzoid tumors in children and adults: a comparative clinical, pathological, and cytogenetic analysis. *Melanoma Res.* 2015.
- Dobson V, Cowett RM, Riggs LA: Long-term effect of phototherapy on visual function. *J Pediatr.* 1975;86:555-559.
- Domenge C, Orłowski S, Luboinski B, De Baere T, Schwaab G, Belehradek J, Jr. és mtsai.: Antitumor electrochemotherapy: new advances in the clinical protocol. *Cancer.* 1996;77:956-963.
- Duffy DL, Zhao ZZ, Sturm RA, Hayward NK, Martin NG, Montgomery GW: Multiple pigmentation gene polymorphisms account for a substantial proportion of risk of cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol.* 2010;130:520-528.
- Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R és mtsai.: Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:1075-1081.

- El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V és mtsai.: A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009;10:751-752.
- Emri G, Remenyik E, Varga Cs, Hunyadi J, Horkay I: DNA-damage during photo(chemo)therapy studied by comet-assay. *Neoplasma.* 1999;46:S106-S107.
- Emri G, Schaefer D, Held B, Herbst C, Zieger W, Horkay I és mtsai.: Low concentrations of formaldehyde induce DNA damage and delay DNA repair after UV irradiation in human skin cells. *Exp Dermatol.* 2004;13:305-315.
- Emri G, Wenczl E, Van Erp P, Jans J, Roza L, Horkay I és mtsai.: Low doses of UVB or UVA induce chromosomal aberrations in cultured human skin cells. *J Invest Dermatol.* 2000;115:435-440.
- English DR, MacLennan R, Rivers JK, Kelly J, Armstrong BK. Epidemiological studies of melanocytic nevi: protocol for identifying and recording nevi. Internal Report 90/002. 1990. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.
Ref Type: Report
- English JS, Swerdlow AJ, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J és mtsai.: Relation between phenotype and banal melanocytic naevi. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:152-154.
- Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW és mtsai.: International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer.* 2013;132:385-400.
- Fargnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K: Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma Res.* 2004;14:151-157.
- Fielder AR, Moseley MJ: Environmental light and the preterm infant. *Semin Perinatol.* 2000;24:291-298.
- FitzGerald MG, Harkin DP, Silva-Arrieta S, MacDonald DJ, Lucchina LC, Unsal H és mtsai.: Prevalence of germ-line mutations in p16, p19ARF, and *CDK4* in familial melanoma: analysis of a clinic-based population. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:8541-8545.
- Fok TF, Wong W, Cheung KL: Eye protection for newborns under phototherapy: comparison between a modified headbox and the conventional eyepatches. *Ann Trop Paediatr.* 1997;17:349-354.
- Fritschi L, McHenry P, Green A, Mackie R, Green L, Siskind V: Naevi in schoolchildren in Scotland and Australia. *Br J Dermatol.* 1994;130:599-603.
- Galla A, Kitsiou-Tzeli S, Gourgiotis D, Hadjigeorgiou E, Yousef-Ayash H, Kanarios J és mtsai.: Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes in newborns treated with phototherapy and vitamin E. *Acta Paediatr.* 1992;81:820-823.

- Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HK, Spinelli JJ és mtsai.: Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver Mole Study. *Arch Dermatol.* 1990;126:770-776.
- Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ: Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:2955-2960.
- Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S és mtsai.: Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol.* 1994a;102:700-705.
- Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S és mtsai.: Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol.* 1994b;102:695-699.
- Garbe C, Leiter U: Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009;27:3-9.
- Gathwala G, Sharma S: Phototherapy induces oxidative stress in premature neonates. *Indian J Gastroenterol.* 2002;21:153-154.
- Gaudi I, Kásler M: A rosszindulatú daganatos halálozás változása 1975 és 2001 között Magyarországon. *Magy Onkol.* 2002;46:291-295.
- Gaudi I, Kásler M: Melanomás megbetegedések a Nemzeti Rákregiszter alapján. *Magy Onkol.* 2003;47:13-17.
- Gaudy C, Richard MA, Folchetti G, Bonerandi JJ, Grob JJ: Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg.* 2006;10:115-121.
- Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M: The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999;340:1341-1348.
- Glass LF, Fenske NA, Jaroszeski M, Perrott R, Harvey DT, Reintgen DS és mtsai.: Bleomycin-mediated electrochemotherapy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1996a;34:82-86.
- Glass LF, Pepine ML, Fenske NA, Jaroszeski M, Reintgen DS, Heller R: Bleomycin-mediated electrochemotherapy of metastatic melanoma. *Arch Dermatol.* 1996b;132:1353-1357.
- Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, Hayward NK, Avril MF és mtsai.: High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res.* 2006;66:9818-9828.

- Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT és mtsai.: Features associated with germline *CDKN2A* mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet.* 2007;44:99-106.
- Goldstein AM, Tucker MA: Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol.* 2001;137:1493-1496.
- Gorlin RJ: Nevroid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1987;66:98-113.
- Gorlin RJ, Sedano H, Anderson VE: The syndrome of palmar-plantar hyperkeratosis and premature periodontal destruction of the teeth. A clinical and genetic analysis of Papillon-Lef'evre syndrome. *J Pediatr.* 1964;65:895-908.
- Green A, Bain C, McLennan R, Siskind V: Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. *Recent Results Cancer Res.* 1986;102:76-97.:76-97.
- Green A, Siskind V, Hansen ME, Hanson L, Leech P: Melanocytic nevi in schoolchildren in Queensland. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1054-1060.
- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM: Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol.* 2011;29:257-263.
- Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Clark WHJ, Synnestvedt M, Norman S és mtsai.: Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol.* 1991;127:995-999.
- Hammer H, Toth-Molnar E, Olah J, Dobozy A: Cutaneous dysplastic naevi: risk factor for uveal melanoma. *Lancet.* 1995;346:255-256.
- Handolias D, Salemi R, Murray W, Tan A, Liu W, Viros A és mtsai.: Mutations in *KIT* occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23:210-215.
- Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L: Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer.* 2015;136:E136-E145.
- Harland M, Mistry S, Bishop DT, Bishop JA: A deep intronic mutation in *CDKN2A* is associated with disease in a subset of melanoma pedigrees. *Hum Mol Genet.* 2001;10:2679-2686.
- Hart PH, Jaksic A, Swift G, Norval M, el Ghorr AA, Finlay-Jones JJ: Histamine involvement in UVB- and cis-urocanic acid-induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses. *Immunology.* 1997;91:601-608.
- Hatvani Z, Brodszky V, Mazan M, Pintér D, Hársing J, Tóth V és mtsai.: Genotype analysis in Hungarian patients with multiple primary melanoma. *Experimental Dermatology.* 2014;23:361-364.
- Hawse P: Blocking the blue. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:939-940.

- Heller R: Treatment of cutaneous nodules using electrochemotherapy. *J Fla Med Assoc.* 1995;82:147-150.
- Heller R, Jaroszeski M, Perrott R, Messina J, Gilbert R: Effective treatment of B16 melanoma by direct delivery of bleomycin using electrochemotherapy. *Melanoma Res.* 1997;7:10-18.
- Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS, Puleo CA, DeConti RC, Gilbert RA és mtsai.: Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer.* 1998;83:148-157.
- Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E: Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol.* 2012;23:524-530.
- Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A és mtsai.: *TERT* promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science.* 2013;339:959-961.
- Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA: Highly recurrent *TERT* promoter mutations in human melanoma. *Science.* 2013;339:957-959.
- Huber J, Ramos ES: The P48T germline mutation and polymorphism in the *CDKN2A* gene of patients with melanoma. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39:237-241.
- Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD és mtsai.: Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet.* 1994;8:15-21.
- Iannacone MR, Youlden DR, Baade PD, Aitken JF, Green AC: Melanoma incidence trends and survival in adolescents and young adults in Queensland, Australia. *Int J Cancer.* 2015;136:603-609.
- Jangaard KA, Vincer MJ, Allen AC: A randomized trial of aggressive versus conservative phototherapy for hyperbilirubinemia in infants weighing less than 1500 g: Short- and long-term outcomes. *Paediatr Child Health.* 2007;12:853-858.
- Jiang AJ, Rambhatla PV, Eide MJ: Socioeconomic and lifestyle factors and melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014.
- Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM és mtsai.: Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science.* 1996;272:1668-1671.
- Kaehler KC, Egberts F, Hauschild A: Electrochemotherapy in symptomatic melanoma skin metastases: intraindividual comparison with conventional surgery. *Dermatol Surg.* 2010;36:1200-1202.
- Kahana M, Feldman M, Abudi Z, Yurman S: The incidence of birthmarks in Israeli neonates. *Int J Dermatol.* 1995;34:704-706.

- Kallas M, Rosdahl I, Fredriksson M, Synnerstad I: Frequency and distribution pattern of melanocytic naevi in Estonian children and the influence of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:143-148.
- Kanavy HE, Gerstenblith MR: Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30:222-228.
- Kandolf-Sekulovic L, Zivkovic-Perisic S, Radevic T, Rajovic M, Dinic M, Zolotarevski L és mtsai.: Melanoma in South-East Europe: epidemiological data from the central cancer registry and clinicopathological characteristics from the hospital-based registry in Serbia. *Int J Dermatol*. 2012;51:1186-1194.
- Karadag A, Demirin H, Dogan DG, Aslan M, Tatli MM: Phototherapy, hyperbilirubinemia and genotoxicity in newborns. *Mutat Res*. 2010;697:68.
- Karalis A, Tischkowitz M, Millington GW: Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes in children. *Br J Dermatol*. 2011;164:245-256.
- Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW: Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008;44:1345-1389.
- Karlsson P, Stenberg B, Rosdahl I: Prevalence of pigmented naevi in a Swedish population living close to the Arctic Circle. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:335-339.
- Kárpáti S, Kemény L, Remenyik É. *Bőrgyógyászat és venerológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2013.
- Kaskel P, Kind P, Sander S, Peter RU, Krahn G: Trauma and melanoma formation: a true association? *Br J Dermatol*. 2000;143:749-753.
- Kaur RR, Kirby W, Maibach H: Cutaneous allergic reactions to tattoo ink. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8:295-300.
- Kelly JW, Rivers JK, MacLennan R, Harrison S, Lewis AE, Tate BJ: Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:40-48.
- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ és mtsai.: Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;69:299-308.
- Kirsch N: Malignant melanoma developing in a tattoo. *Arch Dermatol*. 1969;99:596-598.
- Kopf AW, Kripke ML, Stern RS: Sun and malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:674-684.
- Kraemer KH, Greene MH: Dysplastic nevus syndrome. Familial and sporadic precursors of cutaneous melanoma. *Dermatol Clin*. 1985;3:225-237.

- Kraemer KH, Greene MH, Tarone R, Elder DE, Clark WHJ, Guerry D: Dysplastic naevi and cutaneous melanoma risk. *Lancet*. 1983;2:1076-1077.
- Kruger S, Garbe C, Buttner P, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE: Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:920-926.
- La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F: Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int J Cancer*. 1999;81:62-66.
- Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G és mtsai.: The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*. 2006;107:1331-1339.
- Lee JS, Park J, Kim SM, Yun SK, Kim HU: Basal cell carcinoma arising in a tattooed eyebrow. *Ann Dermatol*. 2009;21:281-284.
- Levy C, Khaled M, Fisher DE: MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene. *Trends Mol Med*. 2006;12:406-414.
- Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD: Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1901-1907.
- Lin JY, Fisher DE: Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007;445:843-850.
- Liu GS, Wu H, Wu BQ, Huang RZ, Zhao LH, Wen Y: Effect of phototherapy on blood endothelin and nitric oxide levels: clinical significance in preterm infants. *World J Pediatr*. 2008;4:31-35.
- Ljubenovic M, Ljubenovic D, Binic I, Jovanovic D, Stanojevic M: Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2007;16:166-169.
- Lo JA, Fisher DE: The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science*. 2014;346:945-949.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F: A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166:1069-1080.
- Lu Y, Zhu HG, Ye WM, Zhang MB, He D, Chen WT: A new mutation of PTCH gene in a Chinese family with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121:118-121.
- Lundin K, Schmidt G, Bonde C: Amalgam tattoo mimicking mucosal melanoma: a diagnostic dilemma revisited. *Case Rep Dent*. 2013;2013:787294.

- Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K és mtsai.: Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol.* 1996;132:1473-1478.
- MacKie RM: Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer.* 1998;34 Suppl 3:S3-6.:S3-S6.
- Maertens O, Johnson B, Hollstein P, Frederick DT, Cooper ZA, Messiaen L és mtsai.: Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov.* 2013;3:338-349.
- Mahe E, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P: Neonatal blue-light phototherapy does not increase nevus count in 9-year-old children. *Pediatrics.* 2009;123:e896-e900.
- Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008;358:920-928.
- Manning WS, Jr., Greenlee PG, Norton JN: Ocular melanoma in a Long Evans rat. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2004;43:44-46.
- Marks R: Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:459-463.
- Marshall JC, Gordon KD, McCauley CS, Souza Filho JP, Burnier MN: The effect of blue light exposure and use of intraocular lenses on human uveal melanoma cell lines. *Melanoma Res.* 2006;16:537-541.
- Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M és mtsai.: Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Ejc Supplements.* 2006;4:3-13.
- Matichard E, Le Henanff A, Sanders A, Leguyadec J, Crickx B, Descamps V: Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children. *Arch Dermatol.* 2006;142:1599-1604.
- McLaughlin MR, O'Connor NR, Ham P: Newborn skin: Part II. Birthmarks. *Am Fam Physician.* 2008;77:56-60.
- Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF és mtsai.: Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K *BRAF*-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:3242-3249.
- Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE: Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978;17:178-182.
- Miklavcic D, Corovic S, Pucihar G, Pavselj N: Importance of tumour coverage by sufficiently high local electric field for effective electrochemotherapy. *Ejc Supplements.* 2006;4:45-51.
- Miklavcic D, Mali B, Kos B, Heller R, Sersa G: Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomed Eng Online.* 2014;13:29.

- Mir LM: Therapeutic perspectives of in vivo cell electropermeabilization. *Bioelectrochemistry*. 2001;53:1-10.
- Mir LM: Bases and rationale of the electrochemotherapy. *Ejc Supplements*. 2006a;4:38-44.
- Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V és mtsai.: Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator (TM) by means of invasive or non-invasive electrodes. *Ejc Supplements*. 2006b;4:14-25.
- Mir LM, Orłowski S, Belehradek J, Jr., Paoletti C: Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur J Cancer*. 1991;27:68-72.
- Moan J, Dahlback A: The relationship between skin cancers, solar radiation and ozone depletion. *Br J Cancer*. 1992;65:916-921.
- Moehrle M, Blaheta HJ, Ruck P: Tattoo pigment mimics positive sentinel lymph node in melanoma. *Dermatology*. 2001;203:342-344.
- Moerschel SK, Cianciaruso LB, Tracy LR: A practical approach to neonatal jaundice. *Am Fam Physician*. 2008;77:1255-1262.
- Moore PS, Zamboni G, Falconi M, Bassi C, Scarpa A: A novel germline mutation, P48T, in the *CDKN2A/p16* gene in a patient with pancreatic carcinoma. *Hum Mutat*. 2000;16:447-448.
- Morris BH, Oh W, Tyson JE, Stevenson DK, Phelps DL, O'Shea TM és mtsai.: Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med*. 2008;359:1885-1896.
- Moseley MJ, Bayliss SC, Fielder AR: Light transmission through the human eyelid: in vivo measurement. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1988;8:229-230.
- Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ: Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg*. 2009;35:1349-1354.
- Murray CS, Stockton DL, Doherty VR: Thick melanoma: the challenge persists. *Br J Dermatol*. 2005;152:104-109.
- Naik SM, Shenoy AM, Nanjundappa A, Halkud R, Chavan P, Sidappa K és mtsai.: Cutaneous malignancies in xeroderma pigmentosum: earlier management improves survival. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65:162-167.
- Naldi L, Altieri A, Imberti GL, Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C: Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations (Italy). *Cancer Causes Control*. 2005;16:893-899.

- Newman TB, Kuzniewicz MW, Liljestrand P, Wi S, McCulloch C, Escobar GJ: Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guidelines. *Pediatrics*. 2009;123:1352-1359.
- Nikolakis G, Zampeli VA, Brunner M, Zouboulis CC: [Pigment accumulation in a sentinel lymph node patient with malignant melanoma. Lymph node tattoo]. *Hautarzt*. 2015;66:137-139.
- Noell WK: Possible mechanisms of photoreceptor damage by light in mammalian eyes. *Vision Res*. 1980;20:1163-1171.
- Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S: Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol*. 1966;5:450-473.
- Nolan KA, Kling M, Birge M, Kling A, Fishman S, Phelps R: Melanoma arising in a tattoo: case report and review of the literature. *Cutis*. 2013;92:227-230.
- Nordlund JJ, Kirkwood J, Forget BM, Scheibner A, Albert DM, Lerner E és mtsai.: Demographic study of clinically atypical (dysplastic) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. *Cancer Res*. 1985;45:1855-1861.
- Ócsai H, Varga E, Oláh J, Kemény L: Amalgám tatu. *Bőrgyógy Vener Szle*. 2007;83:147-149.
- Ogbah Z, Badenas C, Harland M, Puig-Butille JA, Elliot F, Bonifaci N és mtsai.: Evaluation of PAX3 genetic variants and nevus number. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013;26:666-676.
- Oláh J., Csoma Zs, Ócsai H, Gyulai R, Orvos H, Varga A és mtsai.: Az újszülöttkori kékfény kezelés növelhet-e a felnőttkori melanoma kockázatát? *Bőrgyógy Vener Szle*. 2009;85:67-72.
- Oláh J, Gyulai R: A metasztatikus melanoma gyógyszeres kezelése. *Klinikai Onkológia*. 2014;1:113-118.
- Oláh J, Gyulai R, Baltás E, Nagy Sz, Korom I: Dysplasticus naevus és melanoma malignum. *Bőrgyógy Vener Szle*. 1999;75:127-131.
- Oláh J, Korom I, Dobozy A: A melanoma malignum klinikuma és kezelése. *Lege Artis Medicinae*. 1995;5:412-416.
- Oláh J, Toth-Molnar E, Kemeny L, Csoma Z: Long-term hazards of neonatal blue light phototherapy. *Br J Dermatol*. 2013;169:243-249.
- Orlow I, Begg CB, Cotignola J, Roy P, Hummer AJ, Clas BA és mtsai.: *CDKN2A* germline mutations in individuals with cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1234-1243.
- Orlowski S, Belehradek J, Jr., Paoletti C, Mir LM: Transient electropermeabilization of cells in culture. Increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochem Pharmacol*. 1988;37:4727-4733.

- Ostrowski G, Pye SD, Laing IA: Do phototherapy hoods really protect the neonate? *Acta Paediatr.* 2000;89:874-877.
- Ottó S, Kásler M: Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magy Onkol.* 2002;46:111-117.
- Ottó S, Kásler M: A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. A népegészségügyi programok jellegzetességei és várható eredményei. *Magy Onkol.* 2005;49:99-107.
- Paradisi A, Capizzi R, De Simone C, Fossati B, Proietti I, Amerio PL: Malignant melanoma in a tattoo: case report and review of the literature. *Melanoma Res.* 2006;16:375-376.
- Pastorino L, Bonelli L, Ghiorzo P, Queirolo P, Battistuzzi L, Balleari E és mtsai.: *CDKN2A* mutations and *MC1R* variants in Italian patients with single or multiple primary melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;21:700-709.
- Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S, Battistuzzi L, Cusano R, Marzocchi C és mtsai.: Identification of a *SUFU* germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:1539-1543.
- Pavselj N, Bregar Z, Cukjati D, Batiuskaite D, Mir LM, Miklavcic D: The course of tissue permeabilization studied on a mathematical model of a subcutaneous tumor in small animals. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005;52:1373-1381.
- Persechino S, Caperchi C, Bartolazzi A: Melanoma mimicry on a tattoo: an autograft hypothesis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:S122-S123.
- Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J: Human cutaneous melanoma; a review of *NRAS* and *BRAF* mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol.* 2008;1:395-405.
- Pope DJ, Sorahan T, Marsden JR, Ball PM, Grimley RP, Peck IM: Benign pigmented nevi in children. Prevalence and associated factors: the West Midlands, United Kingdom Mole Study. *Arch Dermatol.* 1992;128:1201-1206.
- Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K és mtsai.: Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science.* 2015;347:842-847.
- Pruthi DK, Guilfoyle R, Nugent Z, Wiseman MC, Demers AA: Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:44-50.
- Puc M, Corovic S, Flisar K, Petkovsek M, Nastran J, Miklavcic D: Techniques of signal generation required for electroporation. Survey of electroporation devices. *Bioelectrochemistry.* 2004;64:113-124.

- Quaglino P, Mortera C, Osella-Abate S, Barberis M, Illengo M, Rissone M és mtsai.: Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2215-2222.
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M: Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014;28:1005-1011.
- Reme CE, Grimm C, Hafezi F, Wenzel A, Williams TP: Apoptosis in the Retina: The Silent Death of Vision. *News Physiol Sci.* 2000;15:120-124.:120-124.
- Remenyik É, Balogh A, Töröcsik D, Tamás I, Wikonkál N, Horkya I: Az ultraibolya fény immunológiai hatásai. *Bőrgyógy Vener Szle.* 2008;84:139-145.
- Remenyik E, Wikonkal NM, Zhang W, Paliwal V, Brash DE: Antigen-specific immunity does not mediate acute regression of UVB-induced p53-mutant clones. *Oncogene.* 2003;22:6369-6376.
- Rigel DS: Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:204-209.
- Rigel DS, Carucci JA: Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin.* 2000;50:215-236.
- Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW: The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:839-847.
- Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin C: A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:77-81.
- Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW, Lewis AE, Tate BJ, Harrison S és mtsai.: The eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:957-963.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D és mtsai.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39.
- Robinson J, Moseley MJ, Thompson JR, Fielder AR: Eyelid opening in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1989;64:943-948.
- Rodriguez-Sains RS: Ocular findings in patients with dysplastic nevus syndrome. *Ophthalmology.* 1986;93:661-665.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD és mtsai.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171-2179.
- Sersa G: The state-of-the-art of electrochemotherapy before the ESOPE study; advantages and clinical uses. *Ejc Supplements.* 2006;4:52-59.
- Sersa G, Cemazar M, Miklavcic D: Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum(II) in mice. *Cancer Res.* 1995;55:3450-3455.

- Sersa G, Stabuc B, Cemazar M, Miklavcic D, Rudolf Z: Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2000;6:863-867.
- Shields J A. Diagnosis and management of intraocular tumors. CV Mosby, St. Louis 1983.
- Shiels MS, Copeland G, Goodman MT, Harrell J, Lynch CF, Pawlish K és mtsai.: Cancer stage at diagnosis in patients infected with the human immunodeficiency virus and transplant recipients. *Cancer.* 2015.
- Shimizu T, Nikaido T, Gomyo H, Yoshimura Y, Horiuchi A, Isobe K és mtsai.: Electrochemotherapy for digital chondrosarcoma. *J Orthop Sci.* 2003;8:248-251.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.
- Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH és mtsai.: Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1766-1772.
- Smyth I, Narang MA, Evans T, Heimann C, Nakamura Y, Chenevix-Trench G és mtsai.: Isolation and characterization of human patched 2 (PTCH2), a putative tumour suppressor gene in basal cell carcinoma and medulloblastoma on chromosome 1p32. *Hum Mol Genet.* 1999;8:291-297.
- Snoj M, Cemazar M, Slekovec KB, Sersa G: Effective treatment of multiple unresectable skin melanoma metastases by electrochemotherapy. *Croat Med J.* 2007;48:391-395.
- Snoj M, Cemazar M, Srnovrsnik T, Kosir SP, Sersa G: Limb sparing treatment of bleeding melanoma recurrence by electrochemotherapy. *Tumori.* 2009;95:398-402.
- Snoj M, Rudolf Z, Cemazar M, Jancar B, Sersa G: Successful sphincter-saving treatment of anorectal malignant melanoma with electrochemotherapy, local excision and adjuvant brachytherapy. *Anticancer Drugs.* 2005;16:345-348.
- Snoj M, Rudolf Z, Paulin-Kosir SM, Cemazar M, Snoj R, Sersa G: Long lasting complete response in melanoma treated by electrochemotherapy. *Ejc Supplements.* 2006;4:26-28.
- Sommer L: Generation of melanocytes from neural crest cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24:411-421.
- Soufir N, Gerard B, Portela M, Brice A, Liboutet M, Saiag P és mtsai.: PTCH mutations and deletions in patients with typical nevoid basal cell carcinoma syndrome and in patients with a suspected genetic predisposition to basal cell carcinoma: a French study. *Br J Cancer.* 2006;95:548-553.
- Stokowski LA: Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care.* 2011;11:S10-S21.
- Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJ, de Vries E, Nagore E, Bulliard JL és mtsai.: Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin

- cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:99-104.
- Synnerstad I, Nilsson L, Fredrikson M, Rosdahl I: Frequency and distribution pattern of melanocytic naevi in Swedish 8-9-year-old children. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:271-276.
- Szekeres E, Bertenyi C, Korom I: Clinical characteristics of cutaneous melanoma in southeastern Hungary. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:761-765.
- Szekeres L, Korom I: [Family studies on the incidence of multiple pigmented naevi, familial skin melanoma and other malignant tumors]. *Orv Hetil.* 1991;132:2153-2156.
- Szell M, Balogh K, Dobozy A, Kemeny L, Olah J: First detection of the melanoma-predisposing proline-48-threonine mutation of p16 in Hungarians: was there a common founder either in Italy or in Hungary? *Melanoma Res.* 2007;17:251-254.
- Szell M, Baltas E, Bodai L, Bata-Csorgo Z, Nagy N, Dallos A és mtsai.: The Arg160Trp allele of melanocortin-1 receptor gene might protect against vitiligo. *Photochem Photobiol.* 2008;84:565-571.
- Taipale J, Chen JK, Cooper MK, Wang B, Mann RK, Milenkovic L és mtsai.: Effects of oncogenic mutations in Smoothed and Patched can be reversed by cyclopamine. *Nature.* 2000;406:1005-1009.
- Takata M, Murata H, Saida T: Molecular pathogenesis of malignant melanoma: a different perspective from the studies of melanocytic nevus and acral melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23:64-71.
- Tan KL: Efficacy of fluorescent daylight, blue, and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr.* 1989;114:132-137.
- Tatli MM, Minnet C, Kocyigit A, Karadag A: Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates. *Mutat Res.* 2008;654:93-95.
- Tella E, Beauchet A, Vouldoukis I, Sei JF, Beaulieu P, Sigal ML és mtsai.: French teenagers and artificial tanning. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e428-e432.
- Toth-Molnar E, Hammer H, Olah J: Cutaneous dysplastic naevi in uveal melanoma patients: markers for prognosis? *Melanoma Res.* 2000;10:36-39.
- Toth-Molnar E, Olah J, Dobozy A, Hammer H: Ocular pigmented findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *Melanoma Res.* 2004;14:43-47.
- Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Haluska FG: Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol.* 2004;122:337-341.
- Tschandl P, Berghoff AS, Preusser M, Burgstaller-Muehlbacher S, Pehamberger H, Okamoto I és mtsai.: NRAS and BRAF mutations in melanoma-associated nevi and uninvolved nevi. *PLoS ONE.* 2013;8:e69639.

- Valiukeviciene S, Miseviciene I, Gollnick H: The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania. *Arch Dermatol*. 2005;141:579-586.
- Valpione S, Campana LG, Pigozzo J, Chiarion-Sileni V: Consolidation electrochemotherapy with bleomycin in metastatic melanoma during treatment with dabrafenib. *Radiol Oncol*. 2015;49:71-74.
- Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ: Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet*. 1995;11:328-330.
- van der Leest RJ, de Vries E, Bulliard JL, Paoli J, Peris K, Stratigos AJ és mtsai.: The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1455-1465.
- Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM és mtsai.: Frequent somatic mutations of *GNAQ* in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457:599-602.
- Vandersee S, Beyer M, Lademann J, Darvin ME: Blue-violet light irradiation dose dependently decreases carotenoids in human skin, which indicates the generation of free radicals. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:579675.
- Varga E, Korom I, Varga J, Kohan J, Kemeny L, Olah J: Melanoma and melanocytic nevi in decorative tattoos: three case reports. *J Cutan Pathol*. 2011;38:994-998.
- Viros A, Sanchez-Laorden B, Pedersen M, Furney SJ, Rae J, Hogan K és mtsai.: Ultraviolet radiation accelerates *BRAF*-driven melanomagenesis by targeting TP53. *Nature*. 2014;511:478-482.
- Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M: Newborn infant skin: Physiology, development, and care. *Clin Dermatol*. 2015;33:271-280.
- Vizkeleti L, Ecsedi S, Rakosy Z, Orosz A, Lazar V, Emri G és mtsai.: The role of CCND1 alterations during the progression of cutaneous malignant melanoma. *Tumour Biol*. 2012;33:2189-2199.
- Volkov A, Dobbins S, Wakefield M, Slevin T: Seven-year trends in sun protection and sunburn among Australian adolescents and adults. *Aust N Z J Public Health*. 2013;37:63-69.
- Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R és mtsai.: Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:1164-1172.
- Wachsmuth RC, Turner F, Barrett JH, Gaut R, Randerson-Moor JA, Bishop DT és mtsai.: The effect of sun exposure in determining nevus density in UK adolescent twins. *J Invest Dermatol*. 2005;124:56-62.

- Wainstein A, Algarra SM, Bastholt L, Cinat G, Demidov L, Grob JJ és mtsai.: Melanoma early detection and awareness: how countries developing melanoma awareness programs could benefit from melanoma-proficient countries. *Am J Ther.* 2015;22:37-43.
- Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL: The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2009;116:536-543.
- Welsh MM, Karagas MR, Applebaum KM, Spencer SK, Perry AE, Nelson HH: A role for ultraviolet radiation immunosuppression in non-melanoma skin cancer as evidenced by gene-environment interactions. *Carcinogenesis.* 2008.
- Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC: The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24:879-897.
- Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC: Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3172-3177.
- WHO. Handbook for reporting Results of Cancer Treatment. 1997.
- Wunderlich L, Paragh G, Wikonkal NM, Banhegyi G, Karpati S, Mandl J: UVB induces a biphasic response of HIF-1alpha in cultured human keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2008;17:335-342.
- Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R: Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1063-1071.
- Xie J, Johnson RL, Zhang X, Bare JW, Waldman FM, Cogen PH és mtsai.: Mutations of the PATCHED gene in several types of sporadic extracutaneous tumors. *Cancer Res.* 1997;57:2369-2372.
- You YH, Lee DH, Yoon JH, Nakajima S, Yasui A, Pfeifer GP: Cyclobutane pyrimidine dimers are responsible for the vast majority of mutations induced by UVB irradiation in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2001;276:44688-44694.
- Yu SH, Bordeaux JS, Baron ED: The immune system and skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:182-191.
- Zhang W, Remenyik E, Zelterman D, Brash DE, Wikonkal NM: Escaping the stem cell compartment: sustained UVB exposure allows p53-mutant keratinocytes to colonize adjacent epidermal proliferating units without incurring additional mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:13948-13953.
- Zimmermann LE: Melanocytes, melanocytic nevi and melanomas. *Invest Ophthalmol.* 1965;4:14.