

Válasz Prof. Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár, az MTA doktora opponensi véleményére

Tisztelt Professzor Asszony!

Hálás vagyok Professzor Asszonynak, hogy elvállalta doktori értekezésem opponensi teendőit és időt fordított munkám áttanulmányozására. Köszönöm támogató véleményét és klinikai pályámat végig kísérő tudományos munkám méltatását. Kérdéseire és megjegyzéseire az alábbiakban foglalom össze válaszaimat.

Ad 1.: „Van-e irodalmi konszenzus a naevusok számát tekintve, a dolgozatban alkalmazott osztályozás vonatkozásában?”

Az anyajegyek számának meghatározásában nincs konszenzus az osztályozásra vonatkozóan. A '90-es évek elején, még korai kutatásaink megtervezésekor hoztuk létre a dolgozatban használt kategóriákat, mely napjainkra kissé idejét múltnak tűnik. Az általunk használt 10-100 kategória az anyajegyek számát tekintve - főként mai ismereteink alapján- nagyon széles, az utóbbi néhány évben a legtöbb ilyen jellegű epidemiológiai közleményben az 0-25, 26-50, 51-100 és a >100 kategória a leggyakrabban alkalmazott csoportosítás. Ugyanezt a kategorizálást használjuk mi is 10 éve az Euromelanoma keretében szervezett kampányok során a dermatológiai vizsgálatokban. Sok olyan közlemény olvasható, melyben az abszolút számokat veszik alapul az anyajegyeknél, csoportosítás nélkül. Az ikervizsgálatainkban már pontosan, szám szerint adtuk meg, hogy mennyi anyajegy van a vizsgált egyénnek. Az abszolút számok meghatározásában egyre többen felhasználják a computer technikát és a teledermatológiát (Lee és mtsai: *Actions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 11, November 2005 *Counting Moles Automatically From Back Images*,, Karlsson et al *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 303–306 *Mobile Teledermatology is a Valid Method to Estimate Prevalence of Melanocytic Naevi in Children*). Mostanában már testfelület m²-re pontosítva próbálják ezeket az adatokat megadni. Mi több, napjainkban egyre többen megerősítik, hogy a melanoma kockázat felméréséhez elegendő megszámlálni csupán a karon lévő anyajegyeket, mivel azok száma jól korrelál a teljes testfelszín anyajegyeinek számával (Ribero S et al: *Br J Dermatol* 2016 Feb;174(2):312-8. *Prediction of high naevus count in a healthy U.K. population to estimate melanoma risk.*). Főleg a háziorvosok és a gyermekgyógyászok

körében lenne érdemes ez utóbbi módszert terjeszteni, ami alapján a melanoma szempontjából magas kockázatú páciensek kiemelése egyszerűsödhet.

Ad 2. „Nehezen hozzáférhető az English (1990) irodalom a szemszín és a hajszín kategóriák tekintetében. Van-e azóta ezt megerősítő vagy felülíró irodalom?”

Az említett közlemény az International Agency of Cancer Research megbízásából fejlesztett, szakértői csoport konszenzusán alapuló, 1990-ben megjelent protokoll, melyben az anyajegyek klinikai vizsgálatának folyamata van összegezve, az egyes naevus típusok küllemének jellemzése, érintve a konstitucionális tényezőket is. A legtöbb epidemiológiai munkában ma is ez a leggyakoribb forrás. Nem találtam újabb standardizált vizsgálati módszert az irodalomban.

Ad 3. „Van-e arra vonatkozó nemzetközi adat, hogy mennyi az átlagos kaukázusi populációban az ocularis anyajegyek száma és ez hogyan függ a szem színétől?”

Az irislap szeplő nagyon gyakori pigmentációs eltérés a szemben, akár az egészséges egyének 60%-ában is láthatunk sárgás vagy barna foltokat a szivárványhártyán. A choroidális naevusok előfordulási gyakorisága az Egyesült Államok kaukázusi bőrtípusú populációjában 4,6% és 7,9% között van (Singh AD és mtsai: *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1784-9. *Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus*). Ausztráliában végzett szemészeti szűrővizsgálatok során 3654 felnőtt ausztrál közül 6,5%-nál találtak valamilyen festékes léziót a szemben. Ezen belül a teljes populációra vonatkozóan 2,1%-os choroidális naevus prevalenciát találtak, míg a kaukázusi bőrtípusúaknak 4,1%-a volt choroidális naevus hordozó (Peter Sumich és mtsai, *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):645-650. *Choroidal Nevi in a White Population The Blue Mountains Eye Study*). Harbour munkacsoportja azt találta, hogy az uvea melanoma szempontjából legfontosabb kockázati tényezőként számon tartott iris naevusok előfordulása 4,1% volt a kontroll csoportban és 6,2%-ot ért el az uvea melanómások között (Harbour JW és mtsai *Br J Ophthalmology*. 2004 Jan;88(1):36-8. *Association between posterior uveal melanoma and iris freckles, iris naevi, and choroidal naevi*). Az iris naevusok gyakoribbak világos színű szivárványhártya mellett és dysplastikus naevus szindrómában szenvedő betegeknél. (Harbour JW és mtsai *Br J Ophthalmology*, vol. 88, no. 1, pp. 39–43, 2004. *Association between choroidal pigmentation and posterior uveal melanoma in a white population*).

Ad 4. „Milyen szomatikus mutációkat várna a kékfény indukálta naevusokban ennél a betegnél?”

Molekuláris genetikai vizsgálat nem történt a mellkason lévő nagyterjedésű anyajegyből nyert szövetmintából a bemutatott esetben. Immunhisztológiai módszerrel ugyan megkíséreltünk BRAF mutációt kimutatni, de ezzel a technikával nem sikerült ennek jelenlétét igazolni. Megjegyzendő, hogy a mintavétel a legsötétebben pigmentált bőrterületből történt, mely alapvetően egy congenitális anyajegy részlete is lehet, melyben inkább az NRAS mutációi gyakoribbak. Megjegyezném viszont, hogy két olyan fiatal melanomás páciensünknel végeztük el a molekuláris genetikai vizsgálatot a primer tumorban, aki kékfény kezelésben részesült újszülöttként és melanomája mellett sporadikus dysplasticus naevus szindrómája is volt: mindketten BRAF V600E szomatikus mutációt hordozó melanomában szenvedtek.

Ad 5. „Hazai adatok hogyan viszonyulnak a nemzetközi adatokhoz a gyermekkori anyajegyek számában?”

A szakirodalomban relatíve kevés adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az egyes anyajegyek milyen gyakorisággal fordulnak elő a tinédzser korcsoportban. A szegedi adatok alapján a hazai anyajegygyerek aránya az átlagos kaukázusi populációhoz képest inkább magasabb, hiszen a tinédzserek 72%-ának bőrén legalább 10 közönséges anyajegyet találtunk és az atípusos anyajegygyerek aránya is 24% volt. *Rivers és mtsai* 6–15 éves ausztrál gyerekeket vizsgáltak meg, akik közül a 6 éveseken csak 3,9% volt az atípusos anyajegyek előfordulási gyakorisága, míg a 15 éveseknél már 21% volt ugyanezek aránya (*Rivers, J. K. és mtsai: J. Am. Acad. Dermatol., 1995, 32, 957–963 The eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions.*). Litvániában 16%-os atípusos anyajegy-prevalenciát találtak 14–15 éves serdülők között (*Valiukeviciene, S. és mtsai.: Arch. Dermatol., 2005, 141, 579–586 The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania.*), míg *Ballone* munkacsoportja kiugróan magas, 37,2%-os atípusos anyajegy gyakoriságról számolt be 18–19 éves olasz fiatalok körében (*Ballone és mtsai. Eur. J. Dermatol. 1999;15:189-195, Pigmentary traits, nevi and skin phototypes in a youth population in Central Italy.*).

Megjegyzésekre adott válaszok:

Ad. 1 Az irodalmi hivatkozások között a lényeges eredeti helyett több helyen csak összefoglaló közlemények lettek feltüntetve.

A kritikával egyetértek. Mentségemre szolgáljon, hogy több helyen azért tüntettem fel összefoglaló közleményeket forrásként, mert néhány lényeges eredeti közlemény teljes terjedelméhez nem fértem hozzá.

Ad. 2 „A táblázatokban a %-os értékek és abszolút esetszámok együttes megadása javasolható”

Köszönöm a javaslatot, hasznosabb lett volna mindkét értéket feltüntetni a táblázatokban.

Ad 3. „MC1R csoportképzés a szakirodalomban általában hordoz/nem hordoz formátumban jelölt, illetve a hordozók között RHC/nem-RHC, vagy a hordozott variánsok száma, illetve 1 vagy 1-nél több szokott lenni -szemben a dolgozatban alkalmazott csoportosítással”

Egyetértek, utólag belátom, hogy egyszerűbb lett volna az opponens által is javasolt csoportosítást alkalmazni.

Ad 4 Tatoo és anyajegyek-melanoma vonatkozásban hasznos lenne egy megelőző jellegű konzekvencia, a bőrgyógyászati szakmai tevékenység említésével (pl. anyajegyek környékén, illetve sok anyajeggyel bíró, vagy családi MM-s anamnézisű egyéneknél nem javasolt a tetoválás).

A kis esetszám miatt nem tartottam megalapozottnak, hogy messzemenő konzekvenciát vonhassak le az esztétikai tetoválás és az anyajegyek-melanoma vonatkozásában. Fontosnak tartom azonban megjegyezni, hogy a festékes anyajegyeket és azok közvetlen környékét mindenképpen javasolnám megkímélni a tattoo okozta mechanikai károsodástól. Bőrvarrás

előtti dermatológiai vizsgálat hasznos lehet a sok anyajegyet hordozó pácienseknél a beavatkozás kockázatának felmérésében.

Nagyon köszönöm még egyszer Professzor Asszony alapos munkáját, kiegészítéseit, hasznos megjegyzéseit. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását és további hozzájárulását a disszertáció nyilvános vitára bocsátására.

Tisztelettel:

Szeged, 2016.04.02.

Dr. Oláh Judit Magdolna PhD