

Válasz Dr. Remenyik Éva egyetemi tanár, az MTA doktora opponensi véleményére

Tisztelt Professor Asszony!

Nagyon köszönöm, hogy Professor Asszony elvállalta akadémiai doktori értekezésem opponensi teendőit és időt szakított munkám alapos áttanulmányozására.

Nagyra értékelem, hogy elmélyedt dolgozatom eredményeinek áttekintésében és hálás vagyok méltató véleményéért. A feltett kérdéseire, megjegyzéseire az alábbiakban adom meg válaszaimat.

Ad 1. „Mi az oka, hogy a melanoma incidencia növekedésben feltűnő módon az SSM növekedett?”

Az elmúlt harminc évben a napozási és szoláriumozási szokások megváltozása következtében elsősorban a nagy dózisú, intermittáló napfényexpozíció hatására létrejövő, jellegzetesen *BRAF* gén mutációk révén kialakuló, felszínesen terjedő melanomák számának növekedését észleltük a régiókban. A napfény és szolárium kockázati szerepére utalhat, hogy a nőknél korábban jellemző alsó végtagi lokalizációjú tumorok helyett manapság egyre inkább látunk melanomát a törzs elülső és hátsó felszínén. Utóbbi lokalizációban találjuk a legtöbb tumort férfiaknál is, mivel a barnaság divatjának hódolva közülük is egyre többen vetkőznek fürdőruhára nemcsak strandolás, hanem munkavégzés és sportolás kapcsán. Míg a gluteális tájon és az emlő fürdőruhával fedett területén évtizedekkel korábban ritkán észleltünk melanomát, addig a klinikai gyakorlatban manapság egyre többször tapasztaljuk a szoláriumozó fiatal nőknél ezekben a rejtett lokalizációkban is a felszínesen terjedő primer melanoma megjelenését.

Ad 2. „A fiúk magasabb naevus száma nem lenne magyarázható nagyobb testfelszínükkel?”

A disszertáció elkészültét követően tovább irodalmazva sem találtam megfelelő magyarázatot a fiúk bőrén előforduló nagyobb számú anyajegyre. A nagyobb testfelszín nem ad önmagában magyarázatot, mivel olyan vizsgálatokban, ahol testfelszín m^2 -re vonatkoztatva adták meg az anyajegyek számát, ott is magasabb értéket találtak a fiúknál, mint a lányoknál.

Ad.3.,„Alkalmazza-e a klinikai gyakorlatban a fotódokumentációt, esetleg a teljes testfotózást és mi a véleménye, hol van a helyük a különböző computer programoknak (MelaFind, MoleMap stb.) a naevusok követésében?”

Általában véve a bőrgyógyászati gyakorlatban alapvető szerepe van a fotódokumentációnak, így véleményem szerint az anyajegyek követésében is rendkívüli fontossággal bír. Hasznos információ az adott daganat kockázatának megítélésében a primer tumor klinikai képének megtekintése is a szövettani lelet értékelése mellett. A leghasznosabb azoknál a kockázati csoportoknál, akiknél akár több száz anyajegy is fellelhető a bőrön.

Axel Hauschild és munkacsoportja 2014-ben közöltek adatokat arról, hogy egy adott lézió esetén a kimetszés szükségességének megítélésében milyen segítséget jelent a computeres képanalízis. A MelaFind eszköz (multispektrális képalkotáson alapuló képanalizáló rendszer) használatával a vizsgálatban résztvevő 101 bőrgyógyász közül 22-en ismerték fel a melanomák 90%-át, míg computeres segédlet nélkül mindössze 3 kollégának sikerült ugyanilyen arányban a melanomát diagnosztizálni (*Hauschild A mtsai: Dtsch Dermatol Ges. 2014 Jul;12(7):606-14.To excise or not: impact of MelaFind on German dermatologists' decisions to biopsy atypical lesions.*). Önmagában a computer által adott automatizált diagnózisokat vizsgálva főleg a gyanúindex nő: a szenzitivitás igen magas (MelaFind:96,9%), ezzel szemben nagyon alacsony a specificitás (9,2%). Utóbbi adatok alátámasztják, hogy szakértő bőrgyógyász szem nélkül a computerek alkalmazásával csak a felesleges excísiók száma gyarapítható, mely szignifikánsan több költség az ellátórendszernek és felesleges morbiditás a betegek számára.

A mindennapi gyakorlatban a testről áttekintő fotódokumentációt készítünk valamint a gyanús és/vagy eltávolításra kerülő anyajegyek/melanoma makroszkópos és dermoszkópos fényképezését végezzük rutinszerűen a klinikán. Megjegyzendő, hogy a legjobb önképzési módszernek tartható a szövettani diagnózis ismeretében a képek újraértékelése. Válogatott betegcsoportoknál - így FAMM szindrómában vagy sporadikus dysplasticus naevus szindrómában szenvedő melanomás betegeknél, kutatási programjainkban résztvevő pácienseknél - lehetőségünk van 2002 óta a DermoGenius digitális dermoszkópos rendszer használatára is. A nagy forgalmú ambuláns rendelések keretében azonban ez az időigényes módszer nem alkalmazható. Éveken keresztül szorgalmazni próbáltam, hogy a digitális dermoszkópos képrögzítést az OEP fogadja be a támogatott tevékenységei sorába, azonban idővel be kellett látnom, hogy jogosan utasítják el a kérést, mivel a lakosság szintjén fellépő igény erre a módszerre olyan magas, hogy az általános bőrgyógyászati ellátó rendszer részben

a technikai feltételek hiánya, részben a szakemberek korlátozott száma miatt sem tud ennek a feladatnak egyelőre megfelelni.

Ad 4. „Hogyan változik a festékes anyajegyek száma és típusa az életkorral?”

Az első életévekben a különböző méretű, jellemzően globuláris mintázatú congenitális anyajegyek lelhetők fel a bőrön, ami a gyerekek csupán elenyésző hányadát érinti. Csoma Zsanett kolléganőm által irányított neonatológiai bőrgyógyászati team adatai szerint 2014-ben 2289 szegedi újszülött közül csak 27 esetben (1,2%-ban) találtak bármiféle festékes anyajegyet (Csoma és mtsai. *Orv Hetil.*2014; 155:500-508 *Születési jegyek, újszülöttkori bőrelváltozások. Az angyalcsóktól az epidermolysis bullosáig.*). Általánosan elfogadott nézet és egyben gyakorlati tapasztalat, hogy a közönséges naevus sejtes naevusok száma az életkorral párhuzamosan növekszik a fiatal felnőttkor végéig. A középkorúaknál ez a folyamat lelassul és az idősebb korosztályhoz tartozóknál akár regressziós jeleket is láthatunk bizonyos típusú anyajegyek tekintetében: a dermatoszkópos képen a reticuláris mintázatú léziók szinte teljesen eltűnnek, míg az intradermális jellegű anyajegyek perzisztálnak (Piliouras P és mtsai: *Australas J Dermatol.*2011 Nov;52(4):254-8. *New insights in naevogenesis: number, distribution and dermoscopic patterns of naevi in the elderly*). A fénykárosodás mértékével korreláló, szövettanilag az epidermis basalis rétegében lévő melanocytá hyperplasiával jellemzett soláris lentigók száma viszont folyamatosan nő az élet folyamán. Az atípusos anyajegyek megjelenésében a tinédzserkor és a fiatal felnőttkor a legjelentősebb periódus. Kevés olyan tanulmány van, mely ugyanazon a vizsgálati csoporton belül hosszútávon vizsgálja az anyajegyek számát és összetételét. Egy 20 évig tartó követéses vizsgálatban melanómás betegek családtagjai közül negyven olyan páciensről mutattak be adatokat, akiknek a bőrén lévő anyajegyeket tinédzserkorukban, majd két évtizeddel később is megszámozták. Míg az átlagos anyajegy szám ennél a csoportnál 39 volt gyermekkorukban, addig a harmincas éveik közepére mindez elérte a 121-et (Vredenburg A és mtsai *JAMA Dermatol.* 2014 Jan;150(1):35-40 *Acquired melanocytic nevi in childhood and familial melanoma.*).

Ad 5. „Volt-e arra mód, hogy információt kapjanak a kékfény kezelés hosszáról/dózisáról? Lehet-e dóziszfüggő a kékfény hatása?”

A kékfény kezelés hosszáról és dózisáról a vizsgált populációban nem volt pontos adat minden egyes páciensnél, így nem volt értelme ezt elemezni. Mint minden sugárzásnak, így a kékfény kezelésnek is vélhetően lehet dóziszfüggő hatása.

Ad 6. „Látná-e jelentőségét egy populáció szintű anyajegyszűrésnek a melanoma prevenciójában?”

Sokan vitatják a populáció szintű szűrések jelentőségét a melanoma megelőzésében. Megjegyzendő azonban, hogy főleg azokban az országokban stagnál vagy csökken a melanoma okozta halálozás és az incidencia is, ahol széleskörű prevenciós programokkal évtizedek óta küzdenek e veszélyes kór ellen. Az ausztrál példa mindenképpen figyelemre méltó és előre mutató.

A hazai viszonyokat mérlegelve, bőrgyógyászok által végzett, teljes populációra kiterjedő szűrővizsgálat megvalósíthatatlannak látszik az emberi erőforrás hiánya miatt. A gyermekorvosok és a családorvosok feladata a melanoma szempontjából fokozott kockázatú egyének kiemelése, melynek hatékony működése esetén már egy jól szelektált célcsoport bőrgyógyászati gondozására, rendszeres ellenőrzésére kerülhet sor. Jelentősnek gondolom a melanoma prevenció javításában az alapellátásban dolgozó orvosok és asszisztensek rendszeres bőronkológiai továbbképzését. Az évenkénti országos Melanoma Nap keretében szervezett felvilágosító kampánnyal javíthatjuk a laikusok tájékozottságát a bőrdaganatok gyanújeleiről és informálhatjuk a lakosságot a megelőzés lehetőségéről is. A széleskörű edukáció elősegítheti, hogy az érintettek időben forduljanak orvoshoz bőrpanaszaikkal.

Korábban sok szó esett arról, hogy a populáció szintű szűrések nem költséghatékonyak melanomában. Új helyzetet teremt viszont, hogy a várható élettartam jelentős megnyúlásával a bőrdaganatok számának ugrásszerű növekedése jósolható és a metasztatikus melanomában a személyre szabható kezelések szélesedő palettájának finanszírozása is egyre jelentősebb gazdasági terhet ró a társadalomra. Mindezeket figyelembe véve, pilot jelleggel érdemes lehet bőrdaganat szűrést végezni, melynek során értékelhetővé válna e vizsgálatok haszna a mai viszonyok között. Napjaink digitális forradalmának vívmányaként a teledermatológia egy új, hatékony eszközt adhat a bőrgyógyász szakma kezébe a szűrővizsgálatok elvégzésében.

Ad 7. „A tumorok nagyságán és az előzetes besugárzáson kívül milyen más okai lehetnek az ECT csak 62%-os hatékonyságának? Azonos betegeken a tumorok nem reagáltak vagy voltak nem reagáló betegek is?”

Az ECT kezelésekkel minden olyan bőr áttétben szenvedő melanomás beteget megpróbáltunk kezelni, akiknél a legkisebb esélyt is láttuk a javulásra. Nem szabad arról sem megfeledkezni, hogy ezeket a beavatkozásokat abban az érásban kezdtük el, amikor ennél a betegcsoportnál legfeljebb a dacarbazin és a dacarbazin alapú kombinált kemoterápiák szolgáltatta igen csekély gyógyulási esély volt adott. Általános tapasztalatként említhető az ECT kezelések kapcsán, hogy a nem kellően reagáló daganatos csomóknál azok mérete (>5 cm) vagy elhelyezkedése (pl. mélyen a subcutisban ülő) volt olyan, ami technikailag nem tette lehetővé az adekvát kezelést. Több esetben a daganatos csomók nagy száma miatt az a 20 perces időablak is rövidnek bizonyult, melynek során az intravénásan beadott bleomycin a vérben terápiás csúcson van és az ECT kezelés hatékony. Sokszor ez okozta a részleges sikert, mivel nem lehetett annyiszor és úgy pozícionálni az elektródokat a bőrben, hogy a rajtuk keresztül leadott elektromos hullámok a teljes tumor területét lefedő, effektív elektroporációt tudjanak létrehozni. A sugárkezelés következményeként nem ritkán észlelt nyirokpangás, hegesedés is nehézséget okozhat az elektródák beszúrásában. A technikai problémák szerepét támasztja alá, hogy a részlegesen reagáló daganatos csomók mellett az ECT-vel kezelt kisebb és/vagy felszínebb helyzetű áttétek ugyanezek a betegeken komplett regressziót mutattak.

Megjegyzésekre adott válaszok:

A festékes anyajegyek rövidítéseinél használt nevezéktanért elnézést kérek. Való igaz, hogy megtévesztő lehet az olvasónak, azonban a munka angolról magyarra fordításakor biztos támpontot jelentett számomra néhány rövidítés standard használata, így nem keveredhetett össze véletlenül sem a nevezéktan megváltozása miatt adat.

A tézisben koncentráltabban próbáltam az ismereteket összegezni, azonban az 5. oldalon szereplő xeroderma pigmentosummal kapcsolatos mondatban az eredeti gondolat rövidítésével csak pontatlan megfogalmazást értem el.

Egyetértek abban is az opponenssel, hogy a 18. oldalon a fénydermatózis helyett inkább helyesebb lett volna használni a bőrgyógyászati nomenklatúrában elterjedtebb fotodermatózis szót.

A XX. táblázatban az ikrek jelölésekor két szám volt feltüntetve, melyből az első az ikervizsgálatban szereplő összes, azaz bőrgyógyászati vizsgálaton átesett egyének számát

jelöli, míg a táblázaton belül a második érték azon alanyokat mutatja, akiknek a bőrgyógyászati szűrésen túl szemészeti vizsgálatuk is volt.

A kékfény késői hatásának kialakulásában számos tényező, így bizonyára eddig feltáratlan genetikai háttér is szerepet játszhat. Talán helyesebb lett volna úgy fogalmazni, hogy a vizsgált ikerpopuláción belül a *CDKN2A* gén mutációk és a *MC1R* gén polimorfizmusok elemzésekor nem látszott összefüggés a kékfény kezelés mellett kialakult anyajegyek száma, valamint az ismert melanomára hajlamosító genetikai tényezők között.

A 116. és 119. oldalon talált egy-egy elütésért elnézést kérek.

Még egyszer köszönöm Professzor Asszony fáradozását, munkám elolvasására fordított idejét és kérem, hogy fogadja el válaszaimat.

Tisztelettel:

Dr. Oláh Judit Magdolna PhD

Szeged, 2016.04.02.