A melanoma korai felismerését javító prevenciós program szükségessége hazánkban az epidemiológiai adatok tükrében

Doktori értekezés

Dr. Tóth Veronika

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Somlai Beáta egyetemi docens, Ph.D.

Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Hunyadi János egyetemi tanár, az MTA doktora

Dr. Krenács Tibor tudományos főmunkatárs, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Domján Gyula egyetemi tanár, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Mayer Árpád egyetemi tanár, az MTA doktora

Dr. Várkonyi Judit egyetemi docens, Ph.D.

Budapest

2013

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK 1

1 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE 3

2 BEVEZETÉS 5

2.1 A melanoma jellemzői 5

2.2 A kutatás közvetlen előzménye 20

3 CÉLKITŰZÉSEK 35

4 MÓDSZEREK 37

4.1 Adatfeldolgozás 37

4.2 Szűrővizsgálat 40

5 EREDMÉNYEK 43

5.1 A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika melanomás betegeinek stádium szerinti megoszlása 43

5.2 A Paksi Atomerőműben végzett onkodermatológiai szűrővizsgálat eredményei 53

5.3 A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2006-2010 között diagnosztizált melanomák jellemzői 57

6 MEGBESZÉLÉS 66

7 KÖVETKEZTETÉSEK 75

8 ÖSSZEFOGLALÁS 79

9 IRODALOM JEGYZÉK 81

10 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE 108

10.1 Az értekezéshez kapcsolódó publikációk 108

10.2 Az értekezés témájától független publikációk 108

11 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 110

12 MELLÉKLET 112

1 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ALL:	Akut lymphoid leukaemia
ALM:	Acrolentiginosus melanoma
BOLD/A:	Dacarbazin+lomustin+bleomycin+vincristin
BOLD/B:	Dacarbazin+carmustin+bleomycin+vincristin
BNO:	Betegségek Nemzetközi Osztályzása
CBDT:	Cisplatin+carmustin+tamoxifen+dacarbazin
CDK4:	Ciklin-dependes kináz 4
CDKN2A:	Ciklin-dependens kináz inhibitor 2A
CI:	Confidencia intervallum
cKIT:	Receptor tirozin kináz (CD117)
CLL:	Chronikus lymphoid leukaemia
CPPD+EPI:	Cisplatin+epirubicin
CRM1:	Chromosome region maintenance-1
CT:	Computer tomográf
CTLA-4:	Citotoxikus T-lymphocyta antigén-4
DALY:	Disability-adjusted life-years
DBC:	Dacarbazin+cisplatin+carmustin
DTIC:	Dacarbazin
DVC:	Dacarbazin+vindesin+cisplatin
E:	Expected
EAR:	Excess absolute risk
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GenoMEL:	The Melanoma Genetics Consortium
GM-CSF:	Granulocyta-macrophag colonia stimuláló faktor
ICAM:	Intracelluláris adhéziós molekula
IL:	Interleukin
ISG15:	Interferon-stimulált gén 15
KIR:	Központi idegrendszer

LDH:	Laktát dehidrogenáz
LMM:	Lentigo maligna melanoma
MC1R:	Melanocortin 1 receptor
MEK:	Mitogen activated protein kinase
MI:	Mitózis index
MITF:	Microphtalmia asszociált transzkripciós factor
MR:	Mágneses rezonancia
mTOR:	Mammalian target of rapamycin
mtsai:	Munkatársai
NHL:	Non-Hodgkin lymphoma
NMSC:	Non-melanoma skin cancer (nem-melanoma bőrdaganat)
NRAF:	Neuroblastoma rapidly accelerated fibrosarcoma
NSW:	New South Wales
O:	Observed
OOI:	Országos Onkológiai Intézet
PET/CT:	Pozitron emissziós tomográf/computer tomográf
PYR:	Person year
RAF:	Rapidly accelerated fibrosarcoma
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results
SIR:	Standardizált incidencia ráta
SNP:	Single-nucleotide polymorphism
SSM:	Superficial spreading melanoma
STAT3:	Signal transducer and activator of transcription 3
SZ. É. P.:	Szűréssel az Életért Program
TGF-α:	Transforming growth factor alpha
TNM:	Tumor-nyirokcsomó-metastasis
TNF-α:	Tumor nekrózis faktor alfa
UH:	Ultrahang
UV:	Ultraibolya sugárzás
VCAM:	Vascular cell adhesion molecule
VEGF:	Vascular endothelial growth factor-A

2 BEVEZETÉS

2.1 A melanoma jellemzői

2.1.1 A melanoma epidemiológiája

Az elmúlt évtizedek során a melanoma incidenciája Ausztráliában, az Amerikai Egyesült Államokban és Európa számos országában, köztük hazánkban is emelkedett [1-5]. A szakirodalmi adatok alapján a fehér bőrű lakosság körében a betegek száma évente 3-7%-al nő, illetve 10-20 évente megduplázódik [6, 7]. Az esetszámok emelkedése főleg a vékonyabb, kevésbé agresszív superficialis melanomák gyakoribbá válásából adódik [2, 5, 8]. A daganat növekvő incidenciája következtében a melanoma jelentősége világszerte nő, ezt az egyes országok epidemiológiai adatai is tükrözik.

Európa

Az egyes európai országokra jellemző melanoma incidenciák között nagy eltérések észlelhetők. Egy 2013-as tanulmányban 29 európai rákregiszter adatainak elemzése során az incidencia Hollandiában, Írországban és az Egyesült Királyságban mutatkozott a legmagasabbnak, míg a legalacsonyabb értékeket Spanyolországban és Portugáliában találták [9]. De Vries és munkatársainak tanulmánya szerint Közép-Kelet-Európában a melanoma előfordulási gyakorisága 4,3/100 000, ami az Észak-európai értéknek 33%-a, a Nyugat-európainak pedig 40%-a. A Nyugat- és Észak-európai országokban - Ausztria kivételével - a melanoma a nőknél, Közép-Kelet- és Dél-Európában férfiaknál gyakoribb. Az incidencia eltérésekben számos ok játszhat szerepet: az orvos-beteg arányban, a melanoma diagnózisának felállítására képzett orvosok számában, az egészségügyre fordított összegben (dermatoscop!), az általános egészségügyi képzettségben, a felvilágosításban és a rákregiszterekben mutatkozó különbségek [10].

Norvégiában és Svédországban 1960 óta a melanoma előfordulása háromszorosára emelkedett, míg Európa déli részén, a mediterrán országokban a daganatot jóval kisebb arányban jelentkezik (2,2-7/100 000) [10, 11]. Összehasonlításképpen megemlítjük, hogy Taiwanban az incidencia még ennek az értéknek is csupán az egytizede (0,65/100 000) [12].

Finnországban 50 év alatt (1953-2003) az előfordulási gyakoriság mindkét nemnél kifejezetten emelkedett, férfiaknál 1,5-ről 12,8/100 000-re, nőknél pedig 1,8-ról 10,4/100 000-re nőtt [4].

Angliában 1975 és 1995 között a melanoma éves incidenciája 3,2/100 000-ről 9,1/100 000-re, 2005-re pedig 14,1/100 000-re emelkedett. Az első 20 évben tehát az előfordulási gyakoriság körülbelül háromszorosára nőtt, és bár a második 20 évben az emelkedés üteme lassult, 40 év alatt az incidencia közel ötszörösére emelkedett. 2010-ben az Egyesült Királyságban több mint 12 000 új melanomát diagnosztizátak, az incidencia 17/100 000 volt [13].

Dél-Németországban az 1976-2003 közötti periódusban a daganatok száma megháromszorozódott és elérte a 10-13/100 000 éves incidenciát, ugyakkor különösen a nők között a mortaliás csökkent. A melanoma incidenciájának a növekedésével párhuzamosan csökkenő mortalitás a prevenció jelentőségét hangsúlyozza [3].

Franciaországi vizsgálatok szerint az utóbbi években a vékonyabb melanomák száma emelkedett, míg a vastagabb daganatok száma változatlan maradt [5].

Észak-Olaszországban 1986-1991 és 1992-1997 között a melanoma előfordulása 100 000 lakosra vonatkoztatva férfiaknál évente 5-ről 10 esetre, a nőknél 8,9-ről 13,1 esetre változott [14].

Hazánk szomszédságában, Ausztria Stájerország tartományában egy 2007-ben végzett vizsgálat során a daganatot a környező országokhoz képest gyakoribbnak (24,5/100 000) találták. (Magyarországon ebben az évben az incidencia 18/100 000 volt [15].)

Hazánkban tíz év alatt (2001-2011) ugyancsak az incidencia növekedése volt tapasztalható (12/100 000-ről 20/100 000-re), mely értékeket a Nemzeti Rákregiszter által közölt adatok alapján [1] határoztuk meg és a későbbiekben részletesen tárgyaljuk *(2. táblázat).*

A melanoma mortalitása Európán belül Észak-Európában a legmagasabb (2/100 000). Ez az érték Nyugat- és Közép-Kelet Európában 1,5/100 000, Dél-Európában pedig csupán 1,3/100 000. A férfiak halálozási aránya Európa szerte magasabb [10].

Észak-Amerika

Az Amerikai Egyesült Államokban a melanoma incidenciája az utóbbi évtizedekben a fehér nem-hispán lakosság körében az összes szövettani típust és

tumorvastagságot tekintve szignifikánsan nőtt. Az előfordulási gyakoriság 10 év alatt közel megduplázódott, míg a mortalitás nem emelkedett szignifikánsan [16, 17]. 2012-ben az éves esetszám 76 250, a becsült éves halálozás pedig 9180 fő volt. Az USA egyes tagállamaiban a daganat incidenciája jelentős eltéréseket mutat. 2004-2008 között a férfiaknál a legalacsonyabb Alaszkában (14,1/100 000), a nőknél Louisianaban (12,8/100 000), míg a legmagasabb a férfiaknál Utah államban (46,5/100 000), a nőknél Vermontban (34,2/100 000) volt [18]. Bár az Egyesült Államokban 1975-2008 között a melanoma incidenciája folyamatosan emelkedett, a betegek 5 éves túlélési aránya is egyre kedvezőbbé vált; 1975-77 között 82%, 1987-89 között 88%, 2002-2008 között már 93% volt. A javuló túlélés hátterében elsősorban a felvilágosító kampányoknak tulajdonítható gyakoribb korai felismerés és a fejlődő műtéti technika állhat [19].

Kanadában a melanoma incidencia 1992-2005 között férfiaknál 10,4-ről 12,6-ra, nőknél 8,7-ről 10,5-re emelkedett. 34 év alatt, 1971 és 2005 között a mortalitás szintén magasabb lett, azonban a növekedés döntően az 1980-as évekig tartott, ettől kezdve a halálozási arány változatlan illetve kisfokú csökkenést mutat. 2005-ben a mortalitás férfiaknál 2,8/100 000, nőknél 1,5/100 000 volt [20].

Ausztrália

A melanoma incidenciájára irányuló felmérések az 1960-as években Queenslandben kezdődtek, és ugyanitt indult húsz évvel később a világon elsőként primer prevenciós program [2]. Queenslandben 1982-2002 között mindkén nemnél nőtt a melanomák előfordulási gyakorisága; míg az in situ melanomák esetében férfiaknál 10,4%, a nőknél 8,4% volt az éves növekedés aránya, az invazív tumorok incidenciája férfiaknál évente 2,6%-kal, a nőknél 1,2%-kal emelkedett. Reménykeltő, hogy a teljes népességet tekintve az utóbbi években mind az in situ, mind az invazív melanomák incidencia emelkedése a korábbinál - bár nem szignifikánsan - kisebb mértékűnek bizonyult, ugyanakkor a 35 évnél fiatalabbak körében az invazív tumorok gyakorisága nem változott. A mortalitási adatok valamennyi életkorra vonatkozóan stabilnak bizonyultak. A szakirodalmi adatok tehát arra utalnak, hogy a felismert melanomák száma eltolódott az in situ tumorok irányába. Ez éppúgy, mint a mortalitási arány stabilizálódása nagyrészt a korai felismerésnek köszönhető [2].

Egy másik ausztráliai felmérés során 1982 és 2007 között a melanoma előfordulási gyakorisága szintén emelkedő tendenciát mutatott. 2007-ben az összes

rosszindulatú daganat közel 10%-át a melanomák adták. Ebben az évben több mint 10000 új eset került felismerésre, az incidencia a két nemnél együttesen 46,7/100 000 volt. Az 1982-t követő 25 év alatt a mortalitás mindkét nemnél nagyjából változatlan maradt. Férfiaknál az incidencia és a mortalitás végig meghaladta a nőkét [21].

Magyarország

A melanoma hazánkban is egyre gyakoribb. Jól tükrözi ezt, hogy a tumor 2001-ben az összes rosszindulatú daganat között férfiaknál a 15. helyen állt, melyről 2012-re a 10. helyre került. Nők esetében a melanoma gyakorisága a többi rosszindulatú daganathoz képest hasonló mértékben emelkedett, tizenegy év alatt a 14. helyről a 9.-re került [1]. *(1. táblázat)*

1. táblázat. Az évenkénti új melanoma esetszámok helye a rosszindulatú daganatok sorrendjében Magyarországon

Év	**Férfi**	**Nő**
2001	15	14
2002	14	12
2003	13	11
2004	12	11
2005	12	11
2006	12	11
2007	12	11
2008	13	10
2009	11	10
2010	12	9
2011	10	11
2012	10	9

Magyarországon az évente diagnosztizált rosszindulatú daganatokat nemek és korcsoportok szerint a Nemzeti Rákregiszterben tartják nyilván [1]. A bőr rosszindulatú melanomája esetében külön nyilvántartásban vezetik az in situ és az invazív tumorokat. A Nemzeti Rákregiszter más nagy rákregiszterekhez (GLOBOCAN 2008, Cancer in

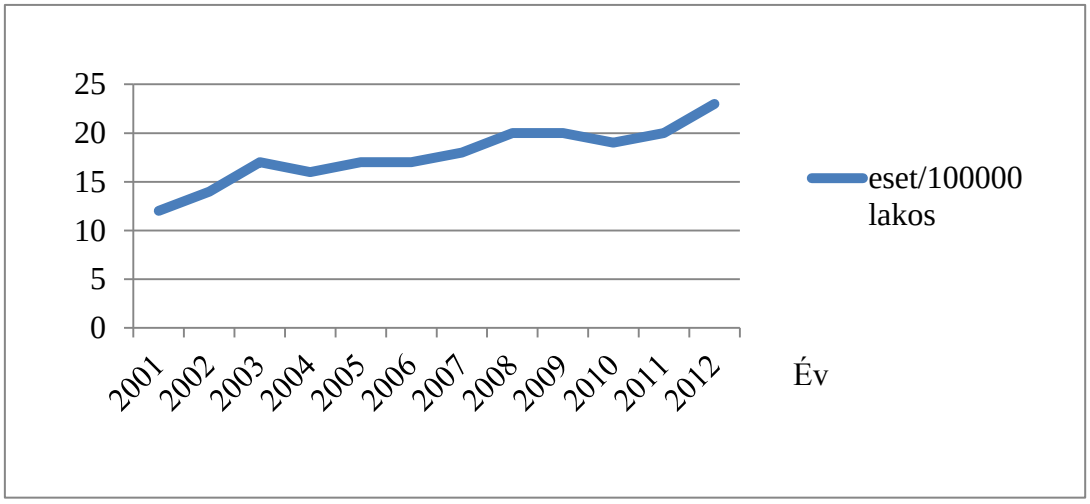
Five Continents) hasonlóan a daganatokat stádiumok szerinti bontásban nem ismerteti [22, 23].

2001 és 2012 között a hazánkban diagnosztizált és bejelentett in situ és invazív melanoma esetszámokat és incidenciákat a *2. táblázatban* foglaltuk össze. Az invazív daganatok száma 2001 és 2008 között két év (2004 és 2006) kivételével emelkedett, amit 2008-tól kisfokú csökkenés, majd ismét emelkedés követett. Az in situ melanomák aránya 2006-ig folyamatosan nőtt, ezt 2007-ben visszaesés követte, ezután egészen 2012-ig ismét folyamatos volt az emelkedés. Mind az in situ, mind az invazív daganatok esetszáma végig magasabb volt a nők között. Az invazív melanomák incidenciája a 2004-ben és a 2010-ben észlelt visszaesés ellenére összességében növekvő tendenciát mutatott (12-23/100 000) *(1. ábra)*, az egész időszak alatt jelentősen meghaladta az in situ tumorokét, ami 1,8/100 000 (2001) és 5,1/100 000 (2012) között változott.

2. táblázat. Az újonnan felismert in situ és invazív melanomák száma 2001-2012 között Magyarországon

Év	**In situ melanoma**			**Invazív melanoma**			**Incidencia**
	Férfi	**Nő**	**Együtt**	**Férfi**	**Nő**	**Együtt**	
2001	91	101	192	570	685	1255	12/100 000
2002	121	147	268	627	795	1422	14/100 000
2003	123	209	332	743	947	1690	17/100 000
2004	161	230	391	739	884	1623	16/100 000
2005	188	263	451	807	955	1762	17/100 000
2006	195	265	460	820	926	1746	17/100 000
2007	134	204	338	844	936	1780	18/100 000
2008	176	202	378	930	1085	2015	20/100 000
2009	185	244	429	950	1059	2009	20/100 000
2010	187	238	425	880	1031	1911	19/100 000
2011	225	268	493	977	1001	1978	20/100 000
2012	237	272	509	1066	1222	2288	23/100 000

Megjegyzés: az incidencia értékeket a melanoma esetszámok és a Központi Statisztikai Hivatal magyarországi népességi adatai alapján számoltuk ki [24]



1. ábra. Az invazív melanomák incidenciája hazánkban a két nemnél együttesen 2001-2012 között

Fontosnak tartom ismertetni, hogy vizsgálataink szerint (Tóth V. és munkatársai, nem közölt adatok) tíz év alatt miként változott hazánkban az in situ melanomák megoszlása az összes melanomán belül. Azt találtuk, hogy 2001 és 2006 között ezeknek a daganatoknak az aránya 13%-ról 21%-ra, azaz 5 év alatt 8%-kal emelkedett. A 2007-ben észlelt alacsonyabb esetszámokkal párhuzamosan 2007-ben az in situ daganatok aránya is csökkent, majd ezt követően fokozatosan növekedett. 2012-ben az összes eset 18%-át tették ki az in situ tumorok, tehát 11 év alatt 5%-al nőtt az összes melanomán belüli arányuk.

A melanoma miatt bekövetkezett halálozások számát 2001 és 2012 között a Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján ismertetjük (*3. táblázat)*. A vizsgált időszakban az évenként elhalálozottak száma 318 és 379 fő között ingadozott. Két egymást követő évben a különbség a 9%-ot nem haladta meg. 2001 és 2005 között folyamatos volt az emelkedés. 2006-ban a meghaltak száma az előző évi 352 főről 319 főre, 9%-kal csökkent. Ennek oka nem ismert, a jelenség további kutatás tárgyát képezheti. Ezt a csökkenést 2007-2008-ban emelkedés követte, majd 2009-re a meghaltak száma a 2006-oshoz közeli értékre (318 fő) esett vissza, mely egyben az egész időszak legalacsonyabb értéke volt. Ezt követően 2012-ig ismét folyamatos volt az emelkedés. A daganat következtében a tizenkét év alatt a legtöbben, 379-en 2012-ben haltak meg. A vizsgált időszakban tehát az évenkénti halálozás 2001-2005 majd 2009-

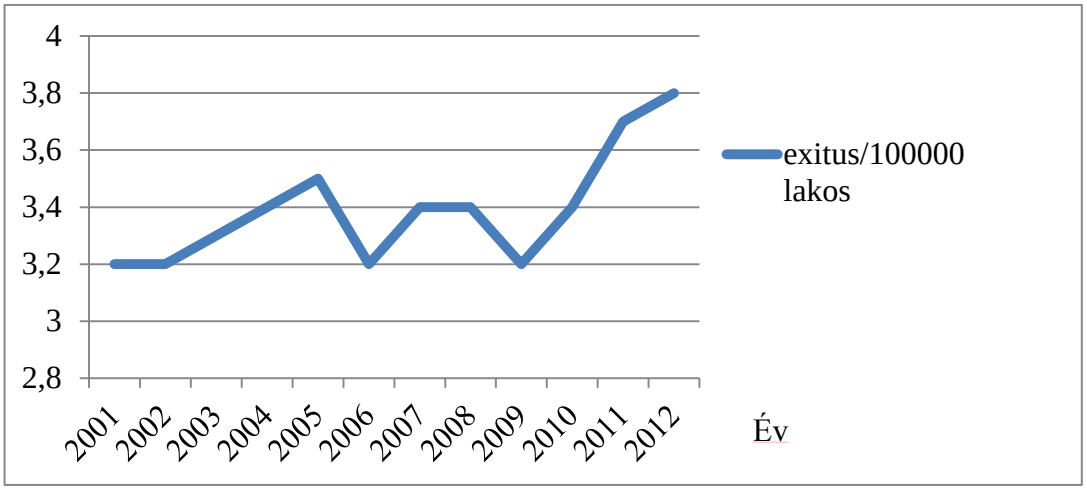
2012 között egyértelmű emelkedést mutatott. A köztes éveket átmeneti növekedés és csökkenés egyaránt jellemezte. A meghaltak számával párhuzamosan változott a mortalitás *(3. táblázat, 2. ábra).* A vizsgált időszakban - 2003 kivételével - a férfiak halálozási aránya minden évben magasabb volt, a két nem között a legnagyobb különbség (74 fő) 2010-ben mutatkozott.

3. táblázat. Melanoma miatt meghaltak száma és a mortalitás 2001-2012 között Magyarországon

Év	**Meghaltak száma**			**Mortalitás (meghaltak száma/ 100 000 lakos)**
	Férfi	**Nő**	**Összesen**	
2001	188	137	325	3,2
2002	170	158	328	3,2
2003	153	177	330	3,3
2004	202	142	344	3,4
2005	180	172	352	3,5
2006	171	148	319	3,2
2007	197	145	342	3,4
2008	184	156	340	3,4
2009	190	128	318	3,2
2010	205	131	336	3,4
2011	214	154	368	3,7
2012	210	169	379	3,8

Forrás: Központi Statisztikai Hivatal, Demográfiai lekérdező. A mortalitás értékeket a halálesetek száma és a Központi Statisztikai Hivatal magyarországi népességi adatai alapján számoltuk ki [24]

A halálozás emelkedése ellenére a vizsgált időszakban az összes daganatos halálok között a melanoma végig a 22/23. helyen állt, ami utalhat a többi daganat gyakoriságának párhuzamos növekedésére. (*Forrás*: Központi Statisztikai Hivatal, Demográfiai lekérdező.) Összehasonlításképpen Ausztráliában 2007-ben férfiak között a nyolcadik daganatos halálok a melanoma volt [20].



2. ábra. Az invazív melanomák mortalitása hazánkban a két nemnél együttesen 2001-2012 között

Gaudi és munkatársai vizsgálata szerint 1975-2001 között mindkét nemnél emelkedett a melanoma miatt halálozás. Férfiankál 1975-ben 86, míg 2001-ben 188 beteg exitált a daganat következtében. Nőknél az évenkénti halálozás 82 főről (1975) 137-re (2001) emelkedett [25]. 17 éves intervallumot (1975-2012) tekintve tehát hazánkban a melanoma miatt meghaltak száma mindkét nemnél jelentősen, férfiaknál 144%-kal (86-ról 210-re), nőknél 106%-kal (82-ről 169-re) nőtt.

A melanomás betegek halálozási arányának növekedése hazánkban alarmírozó jelenség. Ezt a megállapítást alátámasztja az is, hogy számos országban a melanoma gyakoriságának növekedésével a mortalitás változatlan, illetve csökkenő tendenciát mutat [2, 3, 10, 16, 17, 21].

2.1.2 Rizikótényezők, a melanoma klinikai megjelenése

A melanoma a melanocytákból kiinduló rosszindulatú daganat, mely 50-60%-ban a tünetmentes bőrön jelentkezik és mintegy 30%-ban pigmentált anyajegy talaján fejlődik ki. A daganat kialakulásának fontos rizikófaktora az ultraibolya (UV) sugárzás, a klímaváltozás [26, 27], emellett nemi és genetikai tényezők egyaránt hatással lehetnek a lokalizációra és a szövettani jellemzőkre. Világos bőr, szem- és hajszín [28], az elsőfokú rokonságban előforduló melanoma [29], nagyszámú melanocyta és dysplasiás pigmentált naevus [30] a daganat kialakulásának kockázatát növeli. A naevusok célzott

vizsgálata különösen egyéb rizikófaktorok (melanoma a kórtörténetben vagy a családi anamnézisben, dysplasiás naevusok, UV károsodott bőr) fennállása esetén javasolt [31]. Különösen veszélyeztetettek az 50 évnél idősebb fehér bőrű férfiak. Ezeknek a betegeknek a halálozása adja a melanoma okozta mortalitás felét, melyben ennek a csoportnak a szűréseken való alacsony részvételi aránya (16%) is tükröződhet [32, 33]. Külön rizikócsoportot képeznek a szervtranszplantáción átesett betegek, akiknél az immunszupresszió is szerepet játszhat a rossz progózisú tumorok kialakulásában, gyors terjedésében [34]. A különböző testtájakon, eltérő napfényártalom mellett kialakuló daganatoknál eltérő mutációkat igazoltak. A törzsön és a végtagokon az intermittáló napfényártalom mellett kialakult tumorokban gyakran azonosítható a BRAF gén mutációja [35]. A fej-nyak régió krónikus napfényártalom mellett kialakuló daganatainak egy részénél a neuroblastoma RAS (NRAS) gén, napfénynek nem kitett bőrterületeken kialakuló tumoroknál pedig kis gyakorisággal a cKIT gén mutációját találták [36]. A familiáris illetve többszörös primer melanoma kialakulásában a ciklin-dependens kináz inhibitor 2A (CDKN2A), a ciklin-dependes kináz 4 (CDK4), a retinoblastoma 1 gén, a melanokortin 1 receptor (MC1R) és variánsai, a microphtalmia asszociált transzkripciós faktor (MITF) gének mutációi és polimorfizmusai (SNP) játszhatnak szerepet [37, 38].

A klinikai kép alapján az alábbi típusokat különböztetjük meg:

a. Superficiálisan terjedő melanoma (SSM)

Az esetek 60-70%-át az SSM-k adják, melyek leggyakrabban a törzsön helyezkednek el. Ezek a daganatok kezdetben lapszerinti, majd vertikális terjedésűek.

b. Noduláris melanoma (NM)

A daganatok 15-30%-a tartozik ehhez a típushoz. Az exophytikus tumor jellemzője a horizontális terjedést rövid időn belül követő és azt lényegesen meghaladó vertikális növekedés.

c. Lentigo maligna melanoma (LMM)

A tumorok 5-15%-át kitevő LMM fénykárosodott bőrön, többségében az arcon jelenik meg. Előalakja az in situ melanomának megfelelő lentigo maligna, melynek talaján évekkel később invazív tumor alakulhat ki. Jellemzően az idősebb betegek daganata, nőknél kétszer gyakoribb mint férfiaknál.

d. Acrolentiginosus melanoma (ALM)

A tenyér és a talp bőréből, gyakran az első ujj köröm matrixából, körömágyából kiinduló tumor. Irregulárisan pigmentált folt, körömlemez alatti szabálytalan elszíneződés formájában jelentkezik, később noduláris komponens, körömlemez destrukció alakul ki. A melanomák kb. 5-10%-a ehhez a típushoz tartozik.

e. Amelanotikus melanoma

A daganat általában vörös csomó formájában jelentkezik. Pigmentáció hiányában sokszor késik a diagnózis, basaliomát, pyogén granulomát utánozhat.

f. Nyálkahártya melanoma

Nyálkahártyáról (szájüreg, orrüreg, garat, anogenitális régió, stb.) kiinduló melanoma. A diagnózis felállítása a lokalizáció miatt gyakran késik.

g. Ocularis melanoma

Leggyakrabban a choroideából és a retinából indul ki. A szem nyirokkeringésének hiányában más melanoma típusokhoz képest általában később lépnek fel az áttétek. Az áttétképzés hematogén úton történik.

2.1.3 A melanoma prognózisa

A melanoma prognózisa mindenekelőtt a daganat stádiumától függ. A stádium szerinti beosztás a primer tumor (T) szövettani jellemzői, a nyirokcsomó érintettség (N) illetve a távoli metastasisok (M) alapján, a TNM klasszifikáció szerint történik (*4-5. táblázat)*. A TNM és stádiumbeosztást az American Joint Committee on Cancer (AJCC) adatai alapján rendszeresen felülvizsgálják. A legutóbbi revízió 2009-ben történt, melynek eredménye a TNM jelenleg érvényes hetedik kiadása [39]. A 2009-es revízió során 30946 fő I-es, II-es, III-as stádiumú és 7972 IV-es stádiumú melanomás beteg adatait értékelték. Lokalizált melanománál a tumorvastagságot, a mitózis indexet (MI: mitózis/mm^2) és az ulcerációt találták fő prognosztikai faktornak. A prognózist regionális nyirokcsomó metastasis esetén - 3307 beteg vizsgálata alapján - a metastatikus nyirokcsomók száma és a metastasis jellege (mikro-/makrometastasis) határozza meg. Távoli áttét már IV-es stádiumot jelent, ebben az esetben az áttét lokalizációján túl az LDH szintet kell figyelembe venni [39].

4. táblázat. A cutan melanoma TNM beosztása [39]

T		**Tumorvastagság (mm)**	**Ulceráció (U), mitosis (Mi)**
1	a	1 mm-ig	U nincs, Mi nincs
	b		U van, vagy ≥1 Mi /mm^2
2	a	1,01-2 mm	U nincs
	b		U van
3	a	2,01-4 mm	U nincs
	b		U van
4	a	4 mm felett	U nincs
	b		U van

Tx: primer tumor nem megítélhető, **T0:** primer tumor nem igazolt, **Tis:** in situ melanoma

N		**Metastatikus regionális nyirokcsomók száma**	**Mikro/ makrometastasis**
1	a	1	Mikrometastasis
	b		Makrometastasis
2	a	2-3	Mikrometastasis
	b		Makrometastasis
	c	0	In-transit/szatellita metastasis
3		- 4 vagy több - Nyirokcsomó konglomerátum - In-transit/szatellita metastasis regionális nyirokcsomó metastasis(ok)kal	

Nx: regionális nyirokcsomók nem megítélhetők, N**0:** regionális nyirokcsomó áttét nem ismert

M		Metastasis helye	Szérum LDH szint
1	a	Távoli cutan/subcutan, távoli nyirokcsomó	Normál
	b	Tüdő	Normál
	c	Egyéb viscerális	Normál
		Bárhol	Emelkedett

M**0:** távoli áttét nem ismert

5. táblázat. A cutan melanoma patológiai stádiumbeosztása [39]

Stádium		T	N	M
0		In situ	0	0
I	IA	1a	0	0
	IB	1b	0	0
		2a	0	0
II	IIA	2b	0	0
		3a	0	0
	IIB	3b	0	0
		4a	0	0
	IIC	4b	0	0
III	IIIA	1-4a	1a	0
		1-4a	2a	0
	IIIB	1-4b	1a	0
		1-4b	2a	0
		1-4a	1b	0
		1-4a	2b	0
		1-4a	2c	0
	IIIC	1-4b	1b	0
		1-4b	2b	0
		1-4b	2c	0
		Bármely	3	0
IV		Bármely	Bármely	1

2.1.4 Diagnosztikus lépések a melanoma eltávolítása után

Az eltávolított daganat hisztológiai (exciziós szélek, klinikopatológiai típus, Breslow vastagság, ulceráció, mitózis index, Clark vastagság, lymphoid infiltrátum, regresszió, ér/perineurális invázió, szatellita tumor vizsgálat) és molekuláris biológiai (BRAF, NRAF, cKIT mutáció azonosítás) vizsgálatra kerül. Az European Dermatology Forum, az European Association of Dermato-Oncology és az European Organization of Research and Treatment of Cancer munkacsoportja amennyiben sem tapintással, sem ultrahang vizsgálattal nem mutatható ki regionális nyirokcsomó metastasis, 1 mm tumorvastagság felett sentinel nyirokcsomó vizsgálatot javasol [40]. A melanomák 13,8-50%-a esetében figyeltek meg bizonyos fokú spontán regressziót, ami a daganatra adott immunválasz eredménye [41]. Az elmúlt évek kutatásai alapján a sentinel nyirokcsomó pozitivitás valószínűségét a regresszió nem emeli, ezzel szemben a daganat fokozott növekedése, a nagyobb Breslow vastagság és mikroszkópikus szatelliták jelenléte fokozza [42, 43]. A sentinel nyirokcsomó műtét meghosszabbítja a betegségmentes túlélési időt, azonban a teljes túlélést nem befolyásolja [44]. Amennyiben a sentinel nyirokcsomóban áttétes sejtek találhatók, a regionális nyirokcsomók blokkdisszekciója javasolható [45]. Ha a nyirokcsomók fizikális, ultrahang, aspirációs cytológiai vizsgálata nyirokcsomó érintettséget igazol, sentinel nyirokcsomó vizsgálat helyett komplett regionális blokkdisszekció szükséges [46]. Az 1 mm-nél nem vastagabb primer melanoma eltávolítása után fél évenként, ennél vastagabb tumor esetén 5 éven át 3 havonta, a 6. évtől a 10. évig félévente fizikális, illetve időszakos ultrahang vizsgálat javasolt [45]. Emellett laboratóriumi, mellkas röntgen vizsgálat, metastasis gyanú esetén vékonytű biopszia, CT, MR, csontscintigraphia, PET vagy PET/CT vizsgálat segíthet az áttétek felismerésében [46]. Somlai vizsgálata alapján a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika melanomás betegeinél 21 éve alatt (1979-2000) 210 áttét alakult ki. A metastasisok többségét (49,2%) 4 mm feletti tumorok esetében detektálták. Ezt követték az 1,51-4 mm vastagságú melanomák áttétei (29,6%). A 0,76-1,5 mm közötti daganatoknál lépett fel a metastasisok 17%-a, a 0,75 mm-nél vékonyabb tumoroknál pedig csupán a 6,5%-a. Az első diagnosztizált áttétek 71%-a limfogén, 28%-a pedig hematogén úton alakult ki. Az áttétek többsége (62%) az első két évben került

felismerésre, míg a késői, 10 év után jelentkező metastasisok az összes áttét mindössze 2,8%-át adták [47]. Leiter és munkatársainak tanulmánya szerint a betegek követése során a fizikális vizsgálat bizonyult a leghatékonyabbnak, ezzel a módszerrel az áttétek 50%-át diagnosztizálták. A regionális nyirokcsomók ultrahang vizsgálata a II-es és a III-as stádiumú daganatok esetében volt hatékony, segítségével az áttétek 13,2%-a került felismerésre. Az I-es és a II-es stádiumban a beteg kikérdezése, a fizikális és nyirokcsomó ultrahang vizsgálat elégségesnek és költséghatékonynak bizonyult. A III-as stádiumú tumorok esetén hatékonynak bizonyult vizsgálatok segítségével az áttétek 4,5%-át (mellkas röntgen) és 3,4%-át (hasi ultrahang) azonosították. Laboratóriumi vizsgálat mindössze a metastasisok 1,4%-a esetén vitt közelebb a diagnózishoz, a CT vizsgálat az áttétek 22,5%-a esetében, a nem egyértelmű eltérések tisztázásában segített [48].

2.1.5 A melanoma kezelése

A primer daganat eltávolítása sebészi úton történik. In situ melanoma esetén 0,5 cm-es, invazív daganatnál 1 vagy 2 cm-es biztonsági szegély szükséges [40]. A sentinel nyirokcsomó eltávolítása illetve a regionális nyirokcsomók blokkdisszekciója a regionális nyirokcsomók státuszától függ, erről az előzőkben már esett szó.

Az elmúlt évek során az interferon kezelés melanomára gyakorolt hatását számos tanulmányban vizsgálták [49]. Közel 20 év (1990-2008) randomizált kontroll vizsgálatainak metaanalízise alapján a magas kockázatú melanoma magas dózisú interferon-α kezelése mind a relapsus mentes, mind a teljes túlélési időt szignifikánsan emeli [50], a kezelés hatékonyságát a perifériás vérben mért interferon-stimulált gén 15 (ISG15) mRNS szint befolyásolja [51].

Távoli áttétet képző melanoma kezelése jelenleg még nem megoldott, ami a késői stádiumú tumorok rövidebb túlélési idejében is tükröződik. Amennyiben lehetséges, az áttétek sebészi kezelése és/vagy besugárzással történő roncsolása az első lépés. Nyirokcsomó, csont, kiterjedt in transit áttét esetén frakcionált külső sugárkezelés, agyi áttétnél stereotaxiás besugárzás, illetve teljes agyi besugárzása jön szóba. Metasztatikus melanoma immunterápiájaként interferonnal vagy kemotrápiás szerekkel kombinálva interleukin-2 adható [52, 53]. Nagy dózisú intravénás interleukin-

2 kezelés a betegek kis százalékában eredményez hosszútávú javulást [54]. A kemoterápiás lehetőségek közül a leghosszabb múltra a dacarbazin monokemoterápia tekint vissza. A kezelés hatására a regresszió mértéke eltérő, irodalmi adatok szerint a tumormassza átlagosan 5-12%-kal kisebbedik meg [55-57]. Egyéb monokemoterápiák esetén (temozolomid, fotemustin) hasonló remissziós arányról számoltak be [58, 59]. Bár polikemoterápiára (BOLD/A: dacarbazin+lomustin+bleomycin+vincristin, BOLD/B: dacarbazin+carmustin+ bleomycin+vincristin, DBC: dacarbazin+cisplatin+carmustin, CPPD+EPI: cisplatin+ epirubicin, cisplatin+vinblastin+dacarbazin, dacarbazin+tamoxifen, DVC: dacarbazin+ vindesin+cisplatin, CBDT: cisplatin+carmustin+tamoxifen+dacarbazin) nagyobb arányban reagál a tumor, a toxicitás jellemzőbb, és a kezeléstől a teljes túlélés meghosszabbodása nem várható [40, 60]. Végtagokon jelentkező metastasisok kezelése céljából alkalmazható elektrokemoterápia, intralézionális interleukin-2, izolált végtagperfúzió és hypertermiás izolált végtagperfúzió [61]. A terápiás válasz ezekben az esetekben magasabb, izolált végtagperfúziónál 44%, amennyiben ezt hypertermiában végzik 80% feletti [62]. Új terápiás lehetőség az előrehaladott daganatoknál a citotoxikus T-lymphocyta antigén-4 (CTLA-4) gátló ipilimumab [63, 64] és BRAF V600E vagy V600K mutáció pozitív melanoma esetén a B-Raf kináz gátló vemurafenib [65, 66, 67]. Fontos megemlíteni, hogy vemurafenib kezelés fokozza a bőrön a laphámrák kialakulásának a kockázatát. A másodlagos tumor körülbelül a kezelt betegek 25%-nál jelentkezik [68, 69]. A B-Raf kináz gátló monoterápia C-Raf aktivációt eredményez, ez pedig H-Ras mutáció kialakulására hajlamosít, ennek következménye lehet az emelkedett laphámrák rizikó [69]. Bár ezeknél a laphámrákoknál eddig még nem tapasztaltak áttétképződést, egyéb tumorok kialakulását/progresszióját is leírták B-Raf kináz gátló kezelés után (leukaemia Ras mutációval colon adenoma, gyomor polip) [70, 71]. Kombinált B-Raf kináz gátló és MEK inhibitor kezelés mellett azt tapasztalták, hogy a másodlagos laphámrák lényegesen kisebb számban fordul elő. Korábbi Ras mutáció pozitív daganat esetén B-Raf mutáció gátló kezelés csak óvatosan, szoros obszerváció mellett adható [72]. A B-Raf és MEK inhibitorok hatása sokszor csak átmeneti. A rezisztencia kialakulásában több tényező játszhat szerepet, csökkentése, megelőzése céljából kombinációs kezelések irányába folynak kutatások (kombináció STAT3 (signal transducer and activator of

transcription 3) transzkripciós faktor indukciós inhibitorral, CRM1 (chromosome region maintenance-1) receptor inhibitorral) [73, 74].

2013-ban került forgalomba a távoli áttétet képző melanoma új terápiás lehetőségeként a B-Raf inhibitor dabrafenib [75, 76] és a MEK inhibitor trametinib [67, 77]. Ezeken túl az utóbbi időben több új szerrel (B-Raf és VEGF gátló sorafenib és VEGF gátló bevacizumab [78], cKIT inhibitor imatinib [79], mTOR inhibitor temsirolimus [80, 81], rekombináns GM-CSF sargramostin [82], PD-1 antitestek [83, 84], adoptív T sejt terápia [85]) indultak vizsgálatok [86].

2.2 A kutatás közvetlen előzménye

2.2.1 A melanoma stádium szerinti túlélése

A melanomák túlélését döntő mértékben a TNM stádium határozza meg. A TNM 2001-es, 6. revíziója során 17 600 nemzetközi - ausztráliai, európai és amerikai - onkológiai centrumokban gondozott melanomás beteg egy, két, öt és tíz éves túlélését vizsgálták a stádiumok függvényében (American Joint Committee on Cancer (AJCC) betegcsoport) [87]. A daganat korai felismerése esetén (I-es stádium) az öt éves túlélési arányt 90% felettinek találták s a tíz éves túlélés is meghaladta a 80%-ot. II-es stádiumban ezek az értékek 25-30%-kal csökkentek. A III-as stádiumba tartozó betegeknél az öt éves túlélés 45%, a tíz éves túlélés pedig 35% körül volt. A IV-es stádiumban a két éves túlélés 26% az öt éves pedig már csupán 10% körülinek mutatkozott. Összehasonlítva az I-es és a IV-es stádiumot megállapítható, hogy a IV-es stádiumban az egy éves túlélési arány több mint 50%-kal, a két éves több mint 70%-kal, az öt és tíz éves túlélés pedig több mint 80%-kal alacsonyabb mint az I-es stádiumban *(6. táblázat).*

Gimotty és munkatársai 2005-ben elvégezték a TNM 6. kiadásának amerikai populációra történő validálását [88]. A National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) rákregiszter adataiból 41 417 amerikai onkológiai centrumokban diagnosztizált melanomás beteg túlélését hasonlították össze az AJCC betegpopulációba tartozó betegek adataival. A vizsgálat eredményeként megállapították, hogy bár a túlélés döntően a stádiumtól függ, mégis populáció

specifikus, a SEER-ben nyilvántartott betegek esetén általában magasabb volt mint az AJCC csoportban *(6. táblázat)*.

2012-ben Siegel és munkatársai vizsgálták a melanomás betegek túlélését a SEER adatbázis újabb adatai alapján [89]. Lokalizált daganat után öt évvel a betegek 98,2%-a volt életben. Azokban az esetekben, ahol regionális nyirokcsomó metastasis is jelen volt a túlélés 61,7%-ra, távoli áttét esetén 15,2%-ra csökkent.

6. táblázat. A melanoma egy, két, öt és tíz éves túlélése a stádium függvényében az AJCC és a SEER betegcsoportban [87, 88]

Stádium		**Vizsgált betegcsoport**	**Betegszám**	**Túlélési arány %-ban kifejezve**			
				1 év	**2 év**	**5 év**	**10 év**
I	IA	AJCC	4510	99,7	99	95,3	87,9
		SEER	23 744	99,9	99,8	98,9	97,4
	IB	AJCC	4665	99,7	98	90	81
		SEER	8595	99,5	98,6	92,1	87,1
II	IIA	AJCC	2675	98,5	93,6	78,1	64,1
		SEER	3297	97,1	92,1	77,2	66,3
	IIB	AJCC	2086	95	86,7	65,2	52,4
		SEER	1770	95,5	86,4	68,7	59,2
	IIC	AJCC	978	89,9	70,7	45,1	32,3
		SEER	412	93	73,6	55,7	47,5
III	IIIA	AJCC	382	94,5	85,4	66,4	60
		SEER	154	95,2	89,7	-	-
	IIIB	AJCC	543	87,7	75	52	40,2
		SEER	1121	92,7	79,5	58,7	50,8
	IIIC	AJCC	603	74,4	49,4	26,6	19,3
		SEER	576	84,5	65,7	37,5	30,6
IV		AJCC	1158	46,2	25,6	10,5	6,8
		SEER	1503	42,3	27,8	17,9	14,1

Megjegyzés: A IIIA stádiumnál az adatok hiányosak, mivel a SEER csoportban az ide tartozó betegek többségének követési ideje 4 év volt.

2.2.2 Melanoma felvilágosító kampányok

Tekintettel arra, hogy a melanoma túlélése a korai stádiumok esetén igen kedvező, a tumor időben történő diagnózisa és eltávolítása elsőrendű fontosságú. Az incidencia és a mortalitás csökkentésében az UV védelemnek, a primer és szekunder felvilágosító kampányoknak meghatározó szerepük van [8, 18]. A daganat kialakulásának megelőzése illetve a tumor korai felismerése érdekében már az 1980-as évektől kezdve világszerte szerveznek primer és szekunder prevenciós felvilágosító és szűrő programokat.

A felvilágosító és szűrő programok hatékonyságát több irodalmi adat is alátámasztja. Franciaországban mérték fel először felvilágosító médiakampány hatékonyságát. Többek között megállapították, hogy a kampány következményeként a diagnosztizált melanomák száma az előző év adott periódusához képest szignifikánsan emelkedett. A növekedés, bár nem szignifikáns mértékben, a vékonyabb daganatok között volt a legkifejezettebb [90]. Criscione és munkatársai a prevenciós programok hatékonyságát vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy az Egyesült Államokban 1988 és 2006 között az eltávolított melanomák vastagság szerinti megoszlása a felvilágosítás ellenére nagyjából változatlan maradt, viszont az eltávolított in situ melanomák aránya a fenti időszakban közel megduplázódott [91]. A melanoma szűrés hatékonyságát támasztja alá a Németország Schleswig-Holstein tartományában tartott szűrő program. A program hatására a melanoma miatti mortalitás a tartományban 40%-kal csökkent, míg Németország egyéb területein változatlan maradt [92]. Ausztráliában az incidencia ingen magas, és az 1980-as évek óta folymatosan emelkedik. Ezzel szemben a daganat korai felismerésének köszönhetően a mortalitás 20 év alatt (1987-2007) férfiaknál 8,2/100 000-ről csupán 8,5/100 000-re emelkedett, nőknél pedig 3,8/100 000-ről 3,4/100 000-re csökkent [93]. A szakirodalmi adatok alapján egyértelműen megállapítható, hogy a kedvező ausztráliai mortalitás kialakulásában az erőteljes bőrdaganat prevenciós programok lényeges szerepet játszottak [94]. Shin és munkatársai 2009-ben megvizsgálták a *SunSmart* prevenciós program hatékonyságát Ausztrália Victoria államában. Vizsgálatuk szerint a program bevezetésétől számítva (1988) 28 000 disability-adjusted life-year (DALY: betegség, fogyatékosság vagy korai halálozás miatt elvesztett életévek száma) került elhárításra. A szerzők szerint egy

tökéletesített felvilágosítás eredményeként az elkövetkező 20 évben 120 000 DALY elhárítása válna lehetővé. Ezzel párhuzamosan csökkennének a bőrdaganatokkal összefüggő költségek is [95].

A melanoma korai eltávolítása tehát nemcsak orvosi, hanem közgazdasági jelentőséggel is bír. A kérdés fontosságát egyértelműen alátámasztja, hogy a bőrdaganatok között a melanoma egészségügyi költségek tekintetben az élen jár [96]. Nemrégiben megjelent tanulmányok szerint a hatékony prevenció és a kezdeti stádiumban történő felismerés jelentősen csökkenti a kiadásokat [97, 98]. Ennek ellentmond Cashin és munkatársainak tanulmánya, mely során több adatbázis (MEDLINE, Embase, stb.) elemzését végezték el. Az eredmények alapján a melanoma szűrés nem bizonyult költséghatékonynak sem az Egyesült Államokban (túl magas költségek), sem Németországban (nem volt magasabb a túlélés) [99]. Girgis és munkatársai számítógép szimulációs vizsgálata alapján leginkább az 50 év feletti férfiak körében évi öt alkalommal, háziorvos által végzett melanoma szűrése térül meg [100]. Losina és munkatársai szintén számítógép szimulációt alkalmazva az 50 év feletti lakosok egyszeri, és a melanomás betegek testvéreinek kétévenkénti onkodermatológiai szűrését találták költséghatékonynak [101].

Tekintettel tehát arra, hogy a melanoma megelőzésében lényeges szerepet játszanak a prevenciós kampányok, az alábbiakban néhány példával szemléltetjük az Ausztráliában, az Egyesült Királyságban, a World Health Organisation (WHO) által és hazánkban szervezett felvilágosító programokat.

Ausztrália

Ausztráliában az 1936 óta működő Cancer Council Victoria 1980-1988 között *Slip! Slop! Slap!* címmel televíziós kampányt szervezett. Ennek kapcsán a napsugárzás káros hatásaira és a napfényvédelem jelentőségére hívták fel a figyelmet. A kampány célja az UV expozíció csökkentése volt.

1988-ban a Cancer Council Victoria elindította a *SunSmart* programot, melynek keretében napjainkig folyamatos a felvilágosító munka [102]. Ez a program az elmúlt évek során Ausztrália mellett Új-Zélandon, Kanadában és Angliában is teret hódított. A *SunSmart* honlapja az érdeklődőket részletesen tájékoztatja a bőrdaganatokról, a korai felismerés jelentőségéről, a megelőzés lehetőségeiről, a kampányokról, a fényvédő termékekről, a SunSmart Iskolákról, a munkahelyi napfényvédelemről. A Cancer

Council Victoria és az Australasian College of Dermatologists a nyári szezon előtt évente - *National Skin Cancer Action Week* címmel - egy hetes programot szervez azzal a céllal, hogy hangsúlyozottan felhívja a figyelmet a napfényvédelem fontosságára.

A SunSmart Iskolák program 1998-ban indult. Jelenleg több mint 2500 iskola és több mint 3500 SunSmart Gyermekgondozási Centrum működik Ausztráliában. A program lényege, hogy az iskolai oktatás keretében megismertessék a tanulókat a napfényvédelem lehetőségeivel és fontosságával, erőfeszítéseket tegyenek a tanulók UV expozíciójának csökkentésére. (Ehhez hasonló az Egyesült Államokban a SunWise iskolarendszer, ami az 5-15 éves gyermekeknek szóló felvilágosító SunWise program része [103].)

A *SunSmart* szervezésében az 1990-es években több nyáron át - *Leave your hat on, How to remove skin cancer* címmel - zajlottak napfényvédelmet népszerűsítő televíziós kampányok.

2000-ben indult a több nyáron át tartó *Timebomb* kampány, mely a napégés veszélyességére, a melanoma belszervi terjedésére hívta fel a figyelmet. A felvilágosító programok eredményeképpen 2002-ben New South Walesben (NSW) a lakosság 80,4%-a tisztában volt a napfény expozíció melanoma kialakulásban játszott kockázati szerepével [104].

2003-2004 között zajlott a *Tatoo* című televíziós kampány, melyben a barna bőrszínt divatosnak, esztétikusnak tartó fiatalok figyelmét hívták fel a túlzott napozás korai bőröregedést és melanomát indukáló hatására, a melanoma eltávolítása után fennmaradó hegre, mint esztétikai hibára [105].

A 2008-ban indult *No tan is worth dying for* című televíziós kampányban egy fiatal, azóta melanomában elhunyt beteg a kórházi ágyból figyelmezteti kortársait a napozás veszélyeire.

Ausztráliában a *SunSmart* mellett számos egyéb prevenciós kezdeményezés is napvilágot látott, melyekben többek között az Ausztrál Kormány is részt vett. A kormány a munkahelyi UV védelemmel kapcsolatos tanulmányt és állami programot bocsájtott ki [106], emellett 2006-ban felvilágosító kampány indult az Egészségügyi Minisztérium szervezésében [107].

2005-2006-ban a Cancer Institute NSW megbízásából vízimentőkből álló csoport hívta fel a fürdőzők figyelmét „Milyen eséllyel lehet halálos melanomád?” felirattal a nyaralás alatti napfényvédelem fontosságára [108].

2007-2008-ban a Cancer Institute NSW *Dark side of tanning* címmel 3 hónapon át tartó kampányt szervezett [109]. A programban az elrettentés komoly hangsúlyt kapott, felhívták a figyelmet a melanoma agresszív terjedésére, hangsúlyozták, hogy a daganat belső szervi áttétei akár évekkel a primer tumor eltávolítása után is jelentkezhetnek.

A Cancer Institute NSW legutóbbi kampányban *(Wes Bonny Testimonial Campaign)* egy 2010-ben melanoma miatt elhunyt 23 éves fiatal példáját állították figyelmeztetésként a kortársak elé a család és a barátok beszámolóin keresztül [110].

Marks és Sinclair tanulmánya szerint Ausztráliában a több mint 20 éve tartó felvilágosító kampányok eredményeképp a lakosság napozáshoz és barnuláshoz való viszonya megváltozott, nagyobb hangsúlyt fektetnek a napfényvédelemre, ennek következtében csökkent a napégések száma [111, 112]. A korai felismerés hatására a melanoma incidenciája és mortalitása a fiatalabb korosztálynál alacsonyabb lett, a kampányok gazdaságilag is kedvezőnek bizonyultak.

Egyesült Királyság

Az Cancer Research United Kingdom 2020-ig a rosszindulatú daganatok, többek között a bőrdaganatok kockázatával kapcsolatos lakossági felvilágosítást tűzte ki egyik legfontosabb célul. Az Egyesült Királyság a szervezet irányításával 2003-ban csatlakoztak a *SunSmart* programhoz, melyen keresztül megvalósul a felvilágosító információk terjesztése [113].

A National Health Service szervezetének bőrdaganatok prevenciójával foglalkozó programját 2011-ben *Skin cancer prevention: information, resources and environmental changes* címmel hirdették meg [114]. A programban a nemzeti információs kampányok tervezésén és megszervezésén túl foglalkoznak az iskolákban és munkahelyeken szükséges fényvédelemmel, gondot fordítanak az ehhez szükséges árnyékot biztosító épületek kialakítására.

Az University of Leeds által vezetett nemzetközi melanoma kutatási program (The Melanoma Genetics Consortium: GenoMEL) 1997-ben indult, tíz európai ország mellett Ausztrália, Izrael, hat dél-amerikai ország és az Egyesült Államok kutatói is

részt vesznek benne. A melanoma genetikai hátterének kutatása mellett tevékenységük fontos részét képezi a lakosság számára nyújtott online elérhető oktatás, felvilágosítás [115].

Tekintettel arra, hogy a gyermekkorban elszenvedett UV károsodás kulcsfontosságú a későbbi melanoma kialakulásában, elsőrendű, hogy a megfelelő fényvédelem már gyermekkorban elkezdődjön [116]. A *SunSmart* és *SunWise* iskolák említésekor már szó esett a gyermekek UV védelemmel kapcsolatos oktatásáról. Az U.S. Preventive Services Task Force nemrégiben bocsájtott ki ajánlást 10-24 éves fiatalok számára a bőrdaganat prevencióval kapcsolatban [117]. Bishop és munkatársai már az 1990-es évek közepétől a 4-13 éves angliai gyermekek körében végeztek vizsgálatokat „rajzolás és írás" technika segítségével. A vizsgálat célja a napsugárzás káros hatásaival kapcsolatos ismeretek felmérése volt. A felmérés szerint majdnem minden gyermek tudott a nap akut bőrkárosító hatásáról, azonban a 11-13 éveseknek csupán egyharmada ismerte a napsugárzás bőrdaganat kockázat növelő hatását [118]. Wetton és munkatársai ugyanezzel a módszerrel öt Észak-európai ország és Ausztrália általános iskolai tanulóinak napozással kapcsolatos ismereteit hasonlították össze. A vizsgálat megállapítása szerint az ausztráliai tanulók - a felvilágosító kampányok és az oktatás eredményeként - sokkal tájékozottabbnak bizonyultak a fényvédelemmel kapcsolatban [119]. A vizsgálatot követően 11 angliai iskolában *Safe in the sun* címmel tartott oktatási program hatását szintén a fenti technikával értékelték [120].

World Health Organisation

A WHO European Environment and Health Information System 2009. decemberi kiadványa az 55 év alattiak melanoma incidenciájával foglalkozik [121]. A prevenció szempontjából első helyen említik az UV expozíciót csökkentő felvilágosító kampányokat, melyekben külön hangsúlyt kell kapnia a gyermekkori UV védelemnek, valamint a korai diagnózist elősegítő szűrő programoknak. A kiadványban kiemelik az egyes WHO tagországok saját UV expozíciót csökkentő programjainak, illetve az oktatási intézményeknek a fontosságát [122].

1985-ben a WHO Melanoma Program égisze alatt született meg a Melanoma Világkongresszus gondolata, mely négy évenként kerül megrendeznésre. A tematikában mint minden évben, 2013-ban is lényeges szerepet kap a primer prevenció és a társadalmi oktatás kérdése [123]. 1992-ben az United Nations Conference on

Environment and Development deklarátumot adott ki *Agenda 21* címmel, mely az UV expozíció csökkentését célozza a médián, iskolai oktatáson, a meterológiai weboldalakon (UV index) illetve a felvilágosító kampányokon keresztül. A célok megvalósítása az *Intersun Program* keretében történik [124]. A program lényege az UV sugárzással, az UV sugárzás szervezetre gyakorolt hatásával kapcsolatos kutatások előmozdítása. A programon keresztül segítséget nyújtanak az egyes tagországok saját expozíciót csökkentő kezdeményezéseinek megszervezésében, információt biztosítanak az effektív felvilágosító programokról, melyeken belül külön hangsúlyt kap az iskoláskorú gyermekek egészségnevelése.

A Melanoma Group az European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1969-ben alapult csoportja. Ez az egyik legnagyobb melanomával foglalkozó szervezet, amely a tumor etiológiájának, prevenciójának, progressziójának, terápiájának javítása érdekében kutatásokat, klinikai vizsgálatokat vezet.

Magyarország

Hazánkban az utóbbi években több kezdeményezés indult a bőrdaganatokkal kapcsolatos ismeretek javítása, a tumorok korai kiszűrése érdekében. Ezek a programok azonban jelenleg még nem olyan átfogó hatásúak, mint a korábban ismertetett példák. A Magyar Köztársaság Kormánya 2007 novemberében indította a *Szűréssel az Életért Programot*, melyre 2008-ban és 2009-ben is sor került. Ennek keretében különböző településeken tartottak egészségügyi felvilágosítást, egyéb szűrések mellett bőrgyógyászati vizsgálatra is sor került. Az onkodermatológiai vizsgálatok során az első két évben 19 esetben szűrtek ki bőrdaganatot [125].

Az 1999-ben Belgiumból indult *Euromelanoma* [126] programhoz hazánk a résztvevő 29 ország egyikeként a Magyar Dermatológiai Társulat Onkodermatológiai Szekciójának szervezésében 2007-ben csatlakozott. Ettől kezdve az *Euromelanoma Nap* keretében évente egy napos országos szűrést szerveznek állami intézmények és magánorvosok részvételével [127].

2009-ben jött létre a Magyar Vöröskereszt és a Magyar Tudományos Akadémia Szociológiai Kutatóintézete támogatásával a Napsugárzásvédelmi Tudományos Testület. A testület célkitűzései között szerepel a témához kapcsolódó tudományos eredményekhez való hozzáférés biztosítása, a megelőzés lehetőségeinek bemutatása és ezek alkalmazásának elősegítése. A testület tevékenységéhez tartozik a *Biztonságos*

Napozás címmel indított program, melyben külön hangsúlyt kap a gyermekek napsugárzással kapcsolatos oktatása [128].

Jelenleg is zajló, állami kezdeményezés eredménye a *Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja 2010-2020*, melyben egyéb szűrések mellett a bőrgyógyászati szűrővizsgálatok is helyet kapnak [129].

2.2.3 Szűrővizsgálatok speciális betegcsoportoknál

A disszertáció előző fejezeteiben a teljes lakosságra vonatkozó onkodermatológiai prevenciós programokat ismertettük. Továbbiakban a fokozott bőrdaganat kockázatnak kitett populációkkal foglalkozunk.

A melanoma és a nem-melanoma bőrdaganatok kialakulásában számos környezeti, foglalkozási tényező szerepet játszhat. A munkavégzéssel kapcsolatos bőrártalmak már az 1700-as évek óta ismeretesek [130]. Az elmúlt két évszázadban leginkább a policiklusos szénhidrogénekkel (kátrány, aszfalt) és az arzénnel végzett munka képezte a foglalkozási bőrdaganatok rizikóját. Napjainkban ezekkel az anyagokkal már csak elvétve kerülnek közvetlenül érintkezésbe a dolgozók. A szabadban való munkavégzés azonban továbbra is jelentős UV terheléssel járhat, ami mind a melanoma, mind a nem-melanoma bőrdaganatok kialakulásában kockázati tényezőt jelent. A fentiekhez társul a radioaktivitás ipari felhasználásától kezdve az ionizáló sugárzás esetleges egészségkárosító, daganatot indukáló szerepe. Állatkísérletek eredményei alapján az ionizáló sugárzás korai bőrt érintő hatásai közé tartozik a keratinocytákban, az endothel sejtekben és a fibroblastokban a proinflammatorikus citokin kaszkád (IL-1, -3, -5, -6, TNF-α), az IL-8, az epidermális növekedési faktor receptor (EGF-R) valamint az adhéziós receptorok (ICAM-1, VCAM) aktiválása. A késői hatások eredménye az epidermális őssejt proliferáció gátlás, a fibroblastok TGF-β1 mediált fokozott kollagén termelése, valamint lymphoid fibrotikus gyulladás kialakulása [131]. A szakirodalom szerint thymus hiányos egerekben már igen kisfokú ionizáló sugárzás humán melanoma xenograftok áttét képzését indukálja, míg a nem irradiált tumor graftokra ez nem jellemző [132]. Az ionizáló sugárzásnak egyéb malignus bőrdaganatok (basalioma, spinalioma) kialakulásában is szerepe lehet [133, 134].

Témánkkal összefüggésben a speciális betegcsoportok közül külön figyelmet érdemelnek a nukleáris ipari dolgozók. Ez a populáció különösen a nukleáris katasztrófák (1986-ban Csernobil, 2012-ben Fukusima, stb.) következtében került a figyelem előterébe. Az elmúlt években számos tanulmány vizsgálta a melanoma incidenciáját illetve mortalitását a nukleáris ipar dolgozói körében. Ezeket a tanulmányokat röviden a *7. táblázatban* foglaltuk össze. A táblázatban szereplő vizsgálatok vegyes képet mutatnak. Hét szerző összesen 99 332 dolgozó vizsgálatakor magasabb incidenciáról, kettő összesen 104 210 dolgozó vizsgálata nyomán emelkedett mortalitásról számolt be. A többi esetben - köztük a legnagyobb esetszámú, több mint 400 000 főre kiterjedő vizsgálatban - nem találtak emelkedett melanoma incidenciát vagy mortalitást a nukleáris ipar dolgozói között (összesen 528 332 dolgozó vizsgálatakor).

7. táblázat. A melanoma incidenciája és mortalitása ionizáló sugárzással dolgozóknál

Szerző	**Év**	**Vizsgált populáció**	**Vizsgált dolgozók száma**	**Emelkedett melanoma incidencia (i) vagy mortalitás (m)**
Austin DF és mtsai	1981	Lawrence Livermore National Laboratory dolgozói [135]	5100	+ (i)
Acquavella JF és mtsai	1982	Los Alamos National Laboratory dolgozói [136]	11 308	-
Acquavella JF és mtsai	1983	Los Alamos National Laboratory dolgozói [137]	20	-
Johnson CJ	1984	Mormon családok (Nevada Test Site) [138]	4125	+ (i)
Smith PG	1986	Sellafield plant of British Nuclear Fuels dolgozói [139]	14 327	-
Kendall GM	1992	National Registry for	95 217	-

és mtsai		Radiation-ben nyilvántartott Dolgozók [140]		
Carpenter L és mtsai	1994	United Kingdom Atomic Energy Authority, Atomic Weapons Establishment, Sellafield plant of British Nuclear Fuels dolgozói [141]	75 006	+ (m)
Austin DF és mtsai	1997	Lawrence Livermore National Laboratory dolgozói [142]	31	+ (i)
Moore DH és mtsai	1997	Lawrence Livermore National Laboratory dolgozói [143]	69	-
Sont WN és mtsai	2001	Canadian Radiation Dose Registry-ben nyilvántartott Dolgozók [144]	19 133	+ (i)
Whorton MD és mtsai	2004	Lawrence Livermore National Laboratory dolgozói [145]	17 785	+ (i)
Zielinski JM	2005	Ionizáló sugárzásnak kitett fogászati dolgozók [146]	42 175	+ (i)
Telle-Lamberton M és mtsai	2007	French Atomic Energy Commission, General Company of Nuclear Fuel dolgozói [147]	29 204	+ (m)
Cardis E és mtsai	2007	15 ország nukleáris ipari dolgozói (15 country study) [148]	407 391	-
Gun RT és mtsai	2008	Az Ausztráliában végzett angol nukleáris tesztek ausztráliai résztvevői [149]	10 983	+ (i)

2.2.4 Melanomás betegek második primer tumorai

Előzőkben a melanoma megelőzését és korai felismerését segítő felvilágosító és szűrővizsgálatokkal foglalkoztunk. Az irodalmi adatok azonban rávilágítanak arra, hogy a melanomán már átesett betegek további felvilágosítása és szűrése nemcsak az esetleges áttétek, hanem a lehetséges második primer tumorok miatt is nélkülözhetetlen. Az 1980-as évektől számos tanulmány foglalkozik a melanoma után kialakuló második primer malignus daganatok kockázatával. Míg néhány vizsgálat során a melanoma utáni egyéb rosszindulatú daganatok valószínűsége alacsonyabbnak mutatkozott [150, 151], a legtöbb kutató emelkedett tumor rizikót talált [152-160]. Az irodalmi adatok szerint a melanomával operált betegeknél mindenekelőtt a második primer melanoma kockázata emelkedik [152, 154, 155, 157, 158, 159, 161-166]. A vizsgálatok eredményei alapján a második melanoma mellett a nem-melanoma bőrdaganatoknak (NMSC) kockázata is megemelkedett [154-156, 160, 161, 164, 167-169]. A normál populációhoz viszonyítva a melanomás betegeknél a bőrt érintő rosszindulatú daganatokon túl több, belszervi tumor előfordulása is fokozott. Ezek közé tartozik a non-Hodgkin lymphoma (NHL), [155, 156, 158, 159, 162, 166, 170, 171, 172] az emlő-, [152, 155, 158, 159, 162] a vese-, [158, 159, 162, 165, 167, 172] a prostata, [158, 159, 161, 162] a lágyrész-, [152, 158, 159, 162, 173] a központi idegrendszeri [154, 158, 168] és a csontdaganatok [158, 173] illetve a krónikus lymphoid leukaemia (CLL) [158, 159, 166, 168, 174].

2010-ben Bradfordt és munkatársai [159] felülvizsgálták Freedman és munkatársainak 2006-ban közzétett tanulmányát [162], melyben 66 059 melanomán átesett betegnél térképezték fel a második primer tumor kockázatot. Bradfordt és munkatársai további 23 456 melanomás beteget vontak be a vizsgálatba, ezáltal az eddigi legtöbb betegre (89 515 fő) kiterjedő tanulmányt végezték [159]. Eredményeik szerint az első után a második melanoma kockázata 9-szeresre emelkedik, emellett fokozott a veszélye az emlő és a prostata carcinoma, illetve a NHL kialakulásának. Az irodalmi adatok rövid összefoglalását a *8. táblázat* mutatja.

8. táblázat. Primer cutan melanomát követő második primer tumorok

Betegek száma	**Követési periódus**	**Vizsgált populáció**	**Második primer tumor kockázat**
7211	1943-80	Dánia	Emelkedett: CLL [174]
12 460	1943-89	Dánia	Emelkedett: NMSC, nem bőrdaganat (50 év alatt), CLL, KIR, oropharyngeális tumorok [168]
664	1986-91	Yale-New Haven Kórház, Conn	Emelkedett: lymphomák [175]
20 354	1958-88	Svéd Rákregiszter	Emelkedett: összes második primer tumor, melanoma, NMSC, KIR, endometriális, colon tumor (férfiak) [154]
1780	1974-94	Vaud és Neuchâtel kantonok rákregiszterei (Svájc)	Emelkedett: basalioma, spinalioma, melanoma, prostata rák. A nem bőrdaganatok összesített kockázata nem emelkedett [161]
585	1952-96	City of Hope National Medical Center, Duarte	Emelkedett: melanoma, hólyagrák (férfiak) [163]
37 66 (in situ melanoma)	1958-92	Svédország	Emelkedett: összes második primer tumor, melanoma, NMSC, emlőrák, NHL (nők), myeloma multiplex, colon, pancreas carcinoma [155]
1396	1977-78	Detroit térség	Emelkedett: basalioma, spinalioma [169]
54 803	1973-96	SEER program	Emelkedett: NHL [170]
4597	1977-92	Department of	Emelkedett: melanoma, vese

		Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilians-University, München	carcinoma (férfiak) [165]
1835	1985-99	Toszkán Rákregiszter	Emelkedett: összes második primer tumor (60 év alatt), NMSC, NHL [156]
109 532		Hét kohorsz vizsgálat adatai (review)	Emelkedett: NHL [171]
955	1978-2001	Indiana University Cancer Center, Indianapolis	Emelkedett: NHL, veserák (férfiak). Nőknél nem magasabb a nem bőrdaganatok kockázata [172]
66 059	1972-2000	SEER program	Emelkedett: melanoma, emlő-, prostata, vesetumor, NHL, lágyrész sarcoma Alacsonyabb: tüdő és bronchus, gége, szájüregi, nyelőcső, pancreas, gyomor, cervix carcinoma [162]
14 560	1985-2002	Olaszországi rákregiszterek	Emelkedett: NMSC, csont-, vesetumor Alacsonyabb: máj-, tüdőtumor [167]
1839	1993-2002	Észak Írországi Rákregiszter	Emelkedett: összes második primer tumor, melanoma (férfiak) [157]
16 591	1973-2003	SEER program	Emelkedett: összes második primer tumor, melanoma, lágyrész, nyálmirigy, csont- és izületi, pajzsmirigy, vese-, KIR, prostata, emlőtumor, CLL, NHL [158]
89 515	1973-	SEER program	Emelkedett: összes második primer

	2006		tumor, melanoma, emlő-, prostata, vékonybél, vese-, pajzsmirigy, lágyrész, nyálmirigy daganat, NHL, CLL [159]
1. 40 881 (in situ melanoma) 2. 76 041 (invazív melanoma)	1992-2006	SEER program	1) Emelkedett: melanoma, CLL 2) Emelkedett: melanoma, pajzsmirigy daganat, CLL, NHL [166]

KIR: központi idegrendszer

3 CÉLKITŰZÉSEK

A magas kockázatú melanoma igen agresszív terjedésű. Emiatt elsőrendű cél a tumor kialakulásának megelőzése, illetve korai stádiumban való felismerése. A daganat eltávolítása után az esetleges áttétek, illetve a második primer daganatok lehetősége miatt fontos a betegek szoros követése. Vizsgálatainkat a fentiekben megfogalmazott összefüggések figyelembevételével végeztük, az értekezést az egyes témakörök alapján három részre osztottuk:

1. A Nemzeti Rákregiszter, más nagy rákregiszterekhez (GLOBOCAN 2008, Cancer in Five Continents) hasonlóan a daganatok stádiumára vonatkozóan nem ad felvilágosítást [1, 22, 23]. A stádiumok ismerete azonban nélkülözhetetlen, mert a melanoma utáni túlélést döntő módon ez határozza meg *(6. táblázat).* Éppen ezért vizsgálatunk során elsőrendű fontosságúnak tartottuk a klinikán diagnosztizált melanomák stádiumának meghatározását. Elemzésünk a 2004. január 1. és 2009. december 31. között újonnan felismert 1160 daganatra terjedt ki (1. betegcsoport). Eredményeinket nagy betegszámú nemzetközi vizsgálatokkal hasonlítottuk össze.

2. A SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika munkatársai 2008-2009-ben a Paksi Atomerőmű dolgozói körében bőronkológiai szűrővizsgálatot végeztek (2. betegcsoport). A vizsgálat célja a dolgozók onkodermatológiai státuszának felmérése s ezzel párhuzamosan a rosszindulatú bőrdaganatok kiszűrése volt. Elemzésünkben e vizsgálatokra alapozva arra kerestünk választ, van-e különbség az erőmű dolgozói és az átlag magyar populáció melanoma kockázata között.

3. A melanomán átesett betegek további daganat kockázatának vizsgálata céljából felmértük a SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán a 2006. január 1. és 2010. december 31. között diagnosztizált betegeknél kialakuló második primer tumorokat (3. betegcsoport). A 740 főre kiterjedő vizsgálat annak megállapítására irányult, hogy a melanomás betegek közt az össznépességhez képest emelkedett-e valamely második primer daganat kockázata. A vizsgálat eredményeit összehasnlítottuk a nemzetközi adatokkal.

Az újonnan diagnosztizált melanomák stádium szerinti felmérésével és a szűrővizsgálatokkal kapcsolatos eredményeinkkel népegészségügyi és nemzetközi összehasonlító vizsgálatokhoz kívánunk hozzájárulni. Meggyőződésünk, hogy elemzésünk nemcsak elméleti, hanem gyakorlati szempontból is fontos és hasznos a melanoma megelőzése valamint korai felismerése szempontjából, mely csökkentheti a melanoma okozta halálozást és növelheti a túlélést.

4 MÓDSZEREK

4.1 Adatfeldolgozás

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika 1309 melanomás betegének (1. és 3. betegcsoport) retrospektív vizsgálatához szükséges adatokat a Medical Solution betegnyilvántartó program segítségével összesítettük, a betegeket a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) szerint cutan invazív (C4300-4390) és in situ (D0300-0390) melanoma kódok *(9-10. táblázat)* alapján azonosítottuk [176, 177].

9. táblázat. C4300-4390 közötti BNO kódokhoz tartozó diagnózisok [168]

BNO kód	Diagnózis
C4300	Az ajak rosszindulatú melanomája
C4310	Szemhéj rosszindulatú melanomája, a szemzugot is beleértve
C4320	A fül és külső hallójárat rosszindulatú melanomája
C4330	Az arc egyéb és nem meghatározott részének rosszindulatú melanomája
C4340	A hajas fejbőr és nyak rosszindulatú melanomája
C4350	A törzs rosszindulatú melanomája
C4360	A felső végtag rosszindulatú melanomája, beleértve a vállat
C4370	Az alsó végtag rosszindulatú melanomája, beleértve a csípőt
C4380	A bőr átfedő rosszindulatú melanomája
C4390	A bőr rosszindulatú melanomája, k.m.n.

10. táblázat. D0300-0390 közötti BNO kódokhoz tartozó diagnózisok [169]

BNO kód	Diagnózis
D0300	Az ajak in situ melanomája
D0310	A szemhéj, szemzug in situ melanomája
D0320	A fül és külső hallójárat in situ melanomája
D0330	Az arc egyéb és nem meghatározott részének in situ melanomája
D0340	A hajas fejbőr és nyak in situ melanomája
D0350	A törzs in situ melanomája

D0360	A felső végtag és a váll in situ melanomája
D0370	Az alsó végtag és a csípő in situ melanomája
D0380	Egyéb lokalizációjú in situ melanoma
D0390	Melanoma in situ k.m.n.

A primer melanomák stádium vizsgálatát és elemzését a 2004. január 1. és 2009. december 31. között diagnosztizált betegek körében végeztük, a betegek kórtörténetét 2012. április 30-ig követtük. (1. betegcsoport, n=1160).

A második primer rosszindulatú tumorokat a 2006. január 1. és 2010. december 31. között invazív melanomával diagnosztizált 740 beteg (BNO: C4300-4390) között vizsgáltuk (3. betegcsoport).

Az 1. és a 3. betegcsoportba tartozó betegekre vonatkozó adatokból adatbázist hoztunk létre. A név, a születési dátum, a lakhely, a diagnózis dátuma, a melanoma szövettani jellemzői (klinikopatológiai típus, Breslow vastagság, ulceráció, mitózis index, Clark vastagság, lymphoid infiltrátum, regresszió, ér/perineurális invázió, szatellita tumor) minden beteg esetében rögzítésre kerültek.

Az 1. betegcsoportba tartozó betegek esetében a stádium megállapításához az ambuláns lapokból/kórlapokból kikerestük a laboratóriumi, ultrahang, mellkas röntgen és további képalkotó illetve aspirációs citológiai vizsgálatok eredményeit. Rögzítettük az esetlegesen kialakuló metastasisokat. A táblázatban feltüntettük a követési idő alatt elvégzett vizsgálatokat (csontscintigráfia, MR, CT, PET CT), műtéti beavatkozásokat és kezeléseket (interferon, kemoterápia, irradiáció). E feltáró munka eredményeként egy 26 600 elemet tartalmazó adatbázist építettünk fel. A dolgozatban ezeknek az adatoknak csak egy részét használtuk fel, így a létrehozott adatbázis a melanomával összefüggésben további elemzésre is lehetőséget biztosít. A daganatokat - a melanoma szövettani jellemzői és a staging vizsgálatok eredményei alapján - a TNM 7. kiadása szerint in situ illetve IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC, IV stádiumú invazív tumorokra osztottuk.

A 3. betegcsoportba tartozó páciensek követése 2010. december 31-ig tartott. A betegekre vonatkozó alapadatokon túl rögzítettük a családi anamnézisben szereplő malignomákat, a beteg foglalkozását, nem malignus betegségeit, szedett gyógyszereit. A melanoma szövettani jellemzői (lásd fent) mellett az ambuláns lapok/kórlapok elemzése

útján vizsgáltuk, hogy a követési idő során egyéb primer tumor került-e felismerésre. Ezeket aszerint különítettük el, hogy a primer melanoma kórismézése előtt (2001. január 1. - a primer melanoma diagnózisáig), vagy azt követően (primer melanoma diagnózisától - az utolsó kontroll vizsgálatig, az esetleges exitusig vagy 2010. december 31-ig) kerültek felismerésre. A második primer daganatok verifikálása képalkotó és szövettani vizsgálat segítségével történt. Külön azonosítottuk azokat a betegeket, akiknél több primer melanomát diagnosztizáltunk. Mindezek eredményeképpen a 3. betegcsoportra vonatkozó adatbázis 45 880 elemet tartalmaz.

Az adatok elemzése során többféle statisztikai módszert alkalmaztunk. A klinikán kezelt betegek adatait Excel táblázatban rögzítettük, feldolgozásukkor a Microsoft Excel táblázatkezelő programját használtuk. Az országos adatokkal, a szakirodalmi eredményekkel történő összehasonlítás során a statisztikai adatok másodelemzésére is sor került. Az adatok statisztikai elemzése során az 1. betegcsoportnál az egyes stádiumokhoz tartozó esetszámokat χ^2 próba segítségével hasonlítottuk össze az AJCC és a SEER betegcsoport *(6. táblázat)* adott stádiumhoz tartozó esetszámával. Az eltérést 95% konfidencia szint mellett, 5% alatti p értéknél fogadtuk el szignifikánsnak.

Melanomás betegeinknél észlelt és a hazai össznépességben diagnosztizált daganat esetszámok összehasonlításához az indirekt standardizáció módszerét alkalmaztuk (3. betegcsoport). A 2006 és 2010 közt országosan diagnosztizált rosszindulatú daganatok esetszámait a Nemzeti Rákregiszterből nyertük [1]. A betegeknél nemek és korcsoportok szerint (-49 év, 50- év) becsültük meg az észlelt (observed: O) és várt (expected: E) második primer tumor esetszámok közötti különbséget. A standardizált incidencia rátát (SIR) a megfigyelt és várt esetszámok hányadosából számoltuk ki (SIR=O/E). A konfidencia intervallumot (CI) Rothman és Boice szerint értelmeztük [178]. Az eltérést 95% konfidencia szint mellett, 5% alatti p értéknél fogadtuk el szignifikánsnak. Az excess absolute risk értéket (EAR: az abszolút kockázat különbsége a minta és a kontroll populáció között) az utánkövetési betegévek (person year érték (PYR): a vizsgálatban részt vevő egyes betegek követési idejének összege években) alapján számoltuk ki (EAR=10^5 (O-E)/PYR). Az egyes betegekhez tartozó PYR értéket a primer melanoma diagnózisától az utolsó kontroll vizsgálatig, az

esetleges exitusig vagy 2010. december 31-ig összegeztük. A becslést a Pearson-Yates teszt alapján végeztük [179, 180].

A melanoma felismerését követően, a staging vizsgálatok alatt nagyobb valószínűséggel kerülhetnek felismerésre egyéb primer rosszindulatú daganatok is. Ezért az álpozitív összefüggések kiszűrése céljából érzékenységi próbát végeztünk; a diagnózist követő első 2 hónapban felismert második primer tumorok kizárásával is sor került a szignifikancia vizsgálatra. Az érzékenységi próba segítségével felmértük, hogy a második primer tumor rizikó ezeknek a daganatoknak a kizárása esetén változatlan marad-e.

4.2 Szűrővizsgálat

2008 és 2009 októbere közt a Paksi Atomerőműben onkodermatológiai szűrővizsgálatot (2. betegcsoport) végeztünk 556 önkéntes résztvevő körében. A vizsgálat 2-4 hetente, alkalmanként két vagy három bőrgyógyász, összesen 17 orvos részvételével zajlott. A dolgozók adatait és a szűrővizsgálat eredményeit kérdőív segítségével rögzítettük (lásd melléklet). A kérdőívet a dolgozók a vizsgálatot megelőzően megkapták, első része (1-11. kérdés) önkitöltős kérdéseket tartalmazott. Az úgynevezett kemény adatok (név, születési idő és lakcím) mellett kérdeztünk az atomerőmű alkalmazásában eltöltött évek számát, a munkakör típusát (ionizáló sugárforrással végzett közvetlen munka/ennek hiánya). A kérdőívben fokozott figyelmet szenteltünk az UV terhelés felmérésének (szabadidős tevékenység, szabadban végzett munka); rákérdeztünk a résztvevők napozási (napon töltött órák száma/24 óra) és szolárium használati szokásaira, a hólyagos napégések számára. Kértük, hogy a kórtörténetben szereplő bőrdaganatokat illetve egyéb malignus daganatokat sorolják fel. A kérdőív második részét (12-16. kérdés) közvetlenül a vizsgálat után a szűrést végző orvos töltötte ki. A bőrtípus a Fitzpatrick beosztás alapján került megállapításra *(11. táblázat)*. A vizsgáló orvos rögzítette a fénykárosodás cutan jeleit, a pigmentált és a dysplasiás pigmentált naevusok számát és az esetleges rosszindulatú, vagy arra gyanús bőrelváltozásokat. A pigmentált léziók vizsgálata dermatoscoppal történt. A vizsgálat során malignitásra gyanúsnak ítélt elváltozások intézetünkben sebészi eltávolításra és hisztológiai vizsgálatra kerültek.

11. táblázat. A bőrtípusok beosztása Fritzpatrick szerint

Bőrtípus	**Bőrszín**	**Jellemzők napozáskor**
I	Nagyon világos, fehér	Mindig leég, sosem barnul
II	Fehér	Gyakran leég, nehezen barnul
III	Világosbarna	Időnként enyhén leég, fokozatosan barnul
IV	Barna	Ritkán leég, könnyen barnul
V	Sötétbarna	Nagyon ritkán ég le, nagyon könnyen barnul
VI	Fekete	Sosem ég le

Az önkéntes vizsgálaton való részvételi lehetőség az erőmű mind a 4500 dolgozója számára biztosítva volt. Úgy gondoltuk, a dolgozók egyértelműen érdekeltek az önkéntes szűrővizsgálatban, különös tekintettel arra, hogy a vizsgálat a munkahelyi vezetőség támogatásával, munkaidőben, a munkahelyen zajlott. Ennek ellenére a dolgozók közül csupán 556 fő vett részt a szűrésen. Meglepő volt az alacsony részvételi arány egy olyan munkahelyen, ahol az alkalmazottak a munkahely jellegéből adódóan nagyobb arányban lehetnek kitéve munkahelyi veszélyeztetettségnek. Az alacsony arányú részvétel okát nem ismerjük, mivel ezzel kapcsolatban felmérő munkát nem végeztünk. Feltételezhető azonban, hogy a hazai lakosságban még nem alakult ki kellő mértékben az egészségtudatos magatartás, és ez tükröződhetett az alacsony részvételi arányban is.

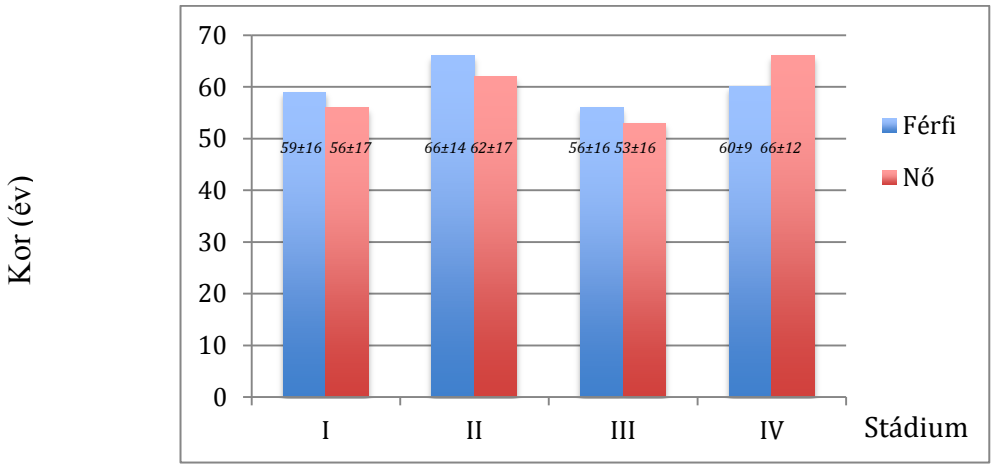
Tekintettel arra, hogy a részvétel önkéntes volt, és a vizsgált dolgozók nem véletlenszerű mintavétel alapján kerültek szűrésre, eredményünket nem a teljes hazai népesség melanoma incidenciájával, hanem egy nagyobb populációra kiterjedő, szintén önkéntes szűrővizsgálat, az Euromelanoma Nap eredményeivel hasonlítottuk össze. Vizsgálatunkkal párhuzamosan, 2009-ben került Magyarországon megrendezésre a 6. Euromelanoma Nap, mely során országosan 140 bőrgyógyász végezte el 3200 önként jelentkező onkodermatológiai vizsgálatát. A szűrés eredményeképp 4 melanoma (egy in situ, egy Clark II és két Clark III stádiumú melanoma), 10 basalioma és 1 Morbus Bowen került eltávolításra és szövettani feldolgozásra (Dr. Battyáni Zita, Dr. Bégány Ágnes†, Dr. Liszkai Gabriella, Dr. Ócsai Henriette, Dr. Oláh Judit nem publikált adatai). A melanoma esetszámokat χ^2 próba segítségével hasonlítottuk össze, az eltérést

5% alatti p érték esetén fogadtuk el szignifikánsnak. Az alacsony esetszám miatt Yates's korrekciót alkalmaztunk. Az eredmények egy részénél átlagot adtunk meg és jelöltük a standard deviációt (±).

5 EREDMÉNYEK

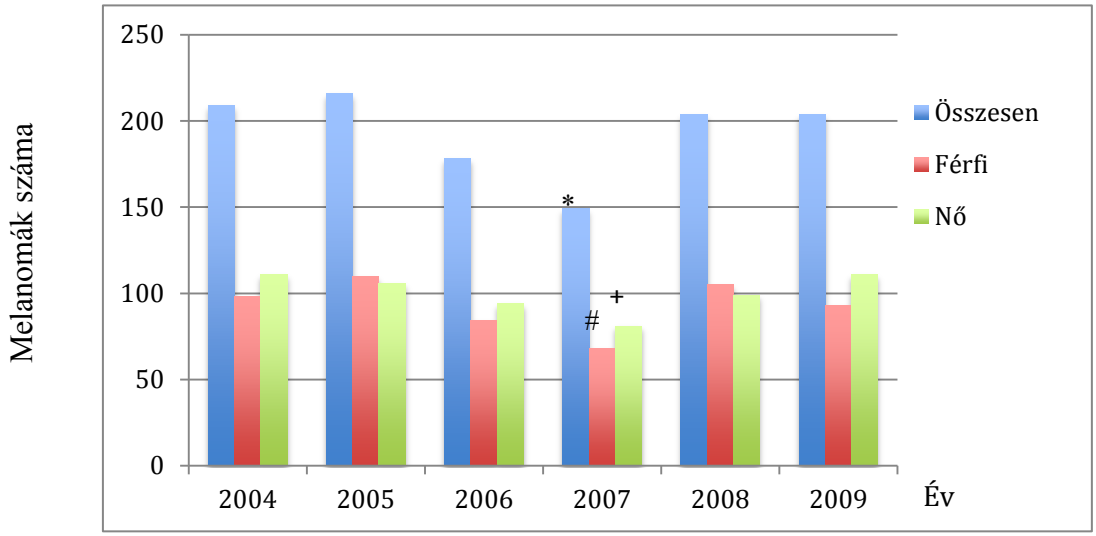
5.1 A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika melanomás betegeinek stádium szerinti megoszlása

Klinikánkon a vizsgált hat év alatt összesen 1160 in situ és invazív cutan melanomát diagnosztizáltunk. A betegek között 558 (48%) férfi és 602 (52%) nő volt. A melanoma felismerésekor a betegek átlagéletkora 59±16 év (átlag ± standard deviáció), ezen belül a férfiaké 60,5±16 év, a nőké pedig némileg alacsonyabb, 57±17 év volt. A melanomák diagnózisakor az átlagéletkort nemek és stádiumok szerinti bontásban az *3. ábra* szemlélteti. Az I-es stádiumú daganatok kórismézése idején a betegek átlagéletkora 55 és 59 év közé esett. A férfibetegek életkora a II-es stádiumban bizonyult a legmagasabbnak (66±14 év). A III-as stádiumban volt a betegek átlagéletkora a legalacsonyabb (férfiak:56±16, nők:53±16). A IV-es stádiumban a betegek életkora magasabb, férfiaknál átlagosan 60±9, nőknél 66±13 év volt. A IV-es stádium kivételével a daganatok felismerésekor a férfiak életkora magasabbnak bizonyult. A két nem közötti legnagyobb különbség a IV-es stádiumban mutatkozott, a különbség azonban nem volt szignifikáns; a diagnóziskor nők átlagosan 6 évvel idősebbek voltak a férfiaknál (férfiak: 60±9, nők:66±12 év).



3. ábra. A betegek átlagéletkora a melanoma diagnózisakor nemek és stádiumok szerinti bontásban.

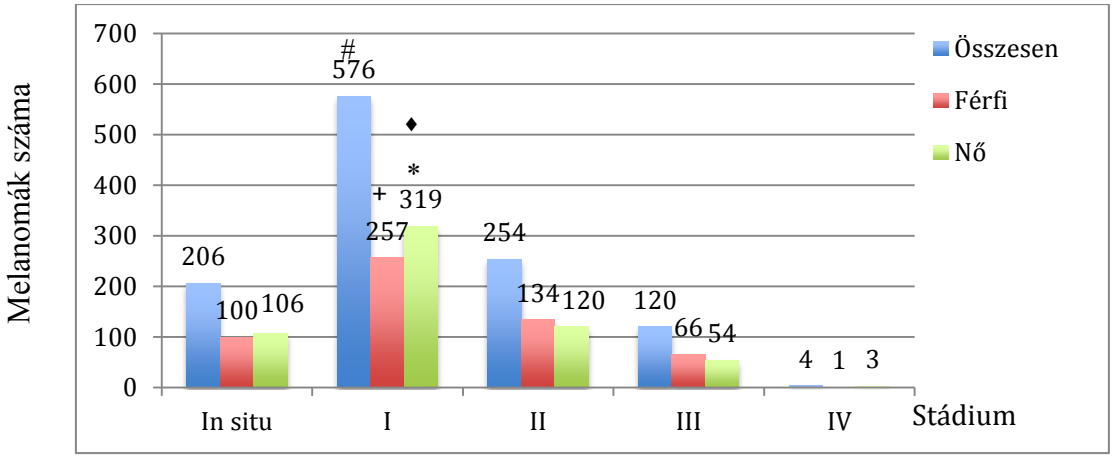
A *4. ábrán* az újonnan diagnosztizált melanomák számának év szerinti megoszlását foglaltuk össze. A daganatok száma 2004 és 2007 között szignifikánsan csökkent (két nem együttesen p=0,0006, férfiak p=0,01, nők: p=0,02), majd 2008-ban és 2009-ben ismét emelkedett. Két év (2005 és 2008) kivételével a nőbetegek esetszámai meghaladták a férfiakét, a legnagyobb különbség a két nem között (16%) 2007-ben és 2009-ben volt.



4. ábra. Az újonnan diagnosztizált melanomák nemek és évek szerinti megoszlása 2004-2009 között (szimbolumok jelentését lásd lent)[1]

Az *5. ábra* és a *12-14. táblázat* a tumorok stádium szerinti megoszlását foglalja össze. A daganatok körülbelül egy-egyötödét az in situ (17,8%) és II-es stádiumú (21,9%) melanomák képezték. Az esetek fele (49,7%) az I-es stádiumba, egytizede (10,3%) a III-as stádiumba tartozott. Kedvezőnek mondható, hogy a IV-es stádiumban igen alacsony volt az esetszám. Az I-es stádium együttesen és nemenkénti bontásban is szignifikánsan (p<0,0001) meghaladta a többi stádiumot. A korai melanomáknál (in situ, I-es stádium) a nők között, a II-es és III-as stádiumban pedig a férfiaknál észleltünk több daganatot. A férfi- és a nőbetegek esetszámai a legtöbb stádiumban együtt változtak, a két nem esetszáma között csak az I-es stádiumban bizonyult szignifikánsnak az eltérés (p=0,02) *(5. ábra).*

[1] *: p=0,0006 összes beteg, #: p=0,01 férfi, +: p=0,02 nő 2004 vs. 2007



5. ábra. A melanomák stádiumok és nemek szerinti megoszlása (szimbolumok jelentését lásd lent)[2]

A *12-14. táblázatban* az I-III-as stádiumhoz tartozó melanomákat részletes bontásban ismertetjük. Az I-es stádiumon belül mindkét nem esetében a betegek 73%-a IA stádiumú volt. Az IB stádiumon belül a TNM 2a,0,0 stádium több mint ötszörös esetszámot képviselt, mint az 1b,0,0 *(12. táblázat)*.

12. táblázat. A melanoma I-es stádiumába tartozó betegek száma és nemek szerinti megoszlása

Stádium	**IA**	**IB**	
	1a,0,0	**1b,0,0**	**2a,0,0**
Férfi	191	7	59
Nő	227	18	74
Együtt	418	25	133
		158	
	576		

A II-es stádiumon belül a legtöbb beteg IIC (42%) stádiumú volt, a IIA és a IIB stádiumban az esetek eloszlása nagyjából egyenletesnek mutatkozott (30% és 28%) (*13. táblázat).*

[2] #, +, ∗: p<0,0001 összes beteg, férfi és nő I-es stádium vs. in situ, II, III, IV; ♦: p=0,02 I-es stádium férfi vs. nő

13. táblázat. A melanoma II-es stádiumába tartozó betegek száma és nemek szerinti megoszlása

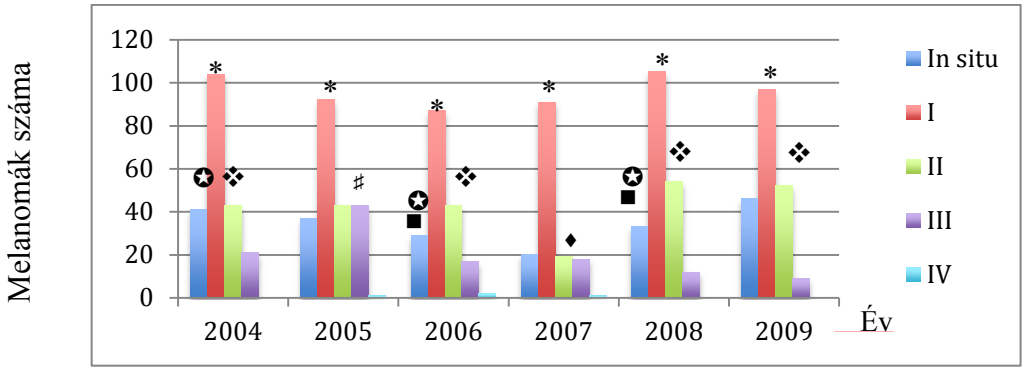
Stádium	**IIA**		**IIB**		**IIC**
	2b,0,0	**3a,0,0**	**3b,0,0**	**4a,0,0**	**4b,0,0**
Férfi	18	17	19	18	62
Nő	20	20	20	15	45
Együtt	38	37	39	33	107
	75		72		
	254				

A III-as stádiumban a legtöbb beteg mindkét nemnél a IIIA stádiumba (47%) és a IIIB első két stádiumába (1-4b,1a,0 és 1-4b,2a,0) tartozott (34%). A IIIC stádium kevesebb mint fele annyi beteggel (n=19) volt reprezentálva, mint a IIIA (n=57) vagy IIIB (n=44) *(14. táblázat).*

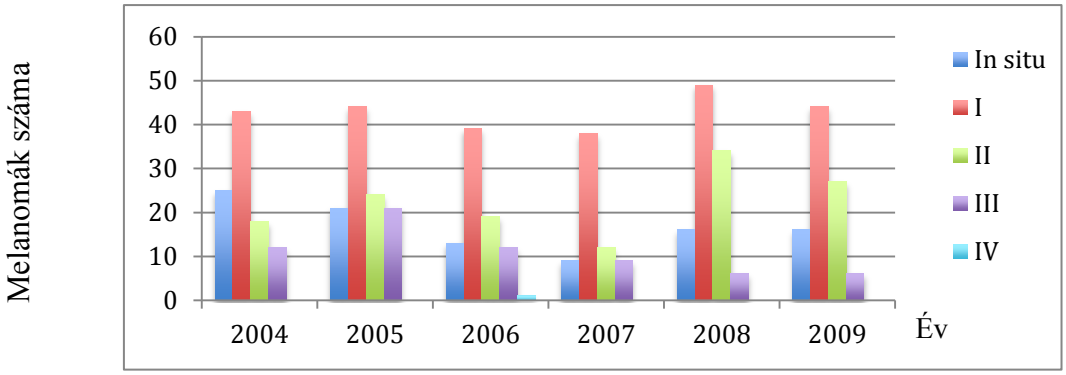
14. táblázat. A melanoma III-as stádiumába tartozó betegek száma és nemek szerinti megoszlása

Stádium	**IIIA**		**IIIB**					**IIIC**			
	1-4a, 1a,0	**1-4a, 2a,0**	**1-4b, 1a,0**	**1-4b, 2a,0**	**1-4a, 1b,0**	**1-4a, 2b,0**	**1-4a, 2c,0**	**1-4b, 1b,0**	**1-4b, 2b,0**	**1-4b, 2c,0**	**1-4b, 3, 0**
Férfi	23	9	16	5	2	0	0	0	5	0	6
Nő	21	4	13	7	0	0	1	3	0	0	5
Együtt	44	13	29	12	2	0	1	3	5	0	11
	57		44					19			
	120										

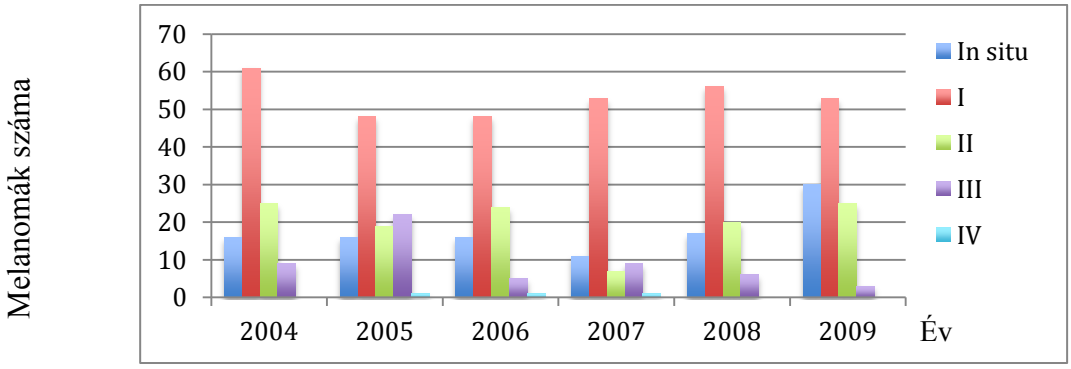
A *6-8. ábrán* a tumorok stádium szerinti megoszlását a diagnózis évének függvényében ábrázoljuk. A *6. ábrán* a két nemnél diagnosztizált tumorok együttesen, míg a *7-8. ábrán* a férfiak és a nők külön-külön szerepelnek. A statisztikai elemzést az összes melanomára végeztük el, a férfi és a női esetszámok ehhez hasonló tendenciát követtek.



6. ábra. A melanomák stádium szerinti megoszlása 2004-2009 között a két nemnél együttesen (szimbolumok jelentését lásd lent)[3]



7. ábra. A melanomák stádium szerinti megoszlása férfiaknál 2004-2009 között



8. ábra. A melanomák stádium szerinti megoszlása nőknél 2004-2009 között

Az in situ melanomák száma 2004-2007 között a két nemnél együttesen szignifikáns csökkenést mutatott, majd 2007 és 2009 között szignifinánsan (+: p<0,015 mindkét

[3] +: p<0,015 in situ 2007 vs. 2004 és 2009; ■: p<0,032 és p<0,008 in situ vs. II. stádium 2006-ban és 2008-ban; ✪ p<0,012, p<0,029, p<0,0005, p<0,001 in situ vs. III. stádium 2004, 2006, 2008 és 2009-ben; ∗: p<0,0001 I. stádium vs. in situ, II., III. stádium minden évben; ♦: p<0,05 II. stádium 2007 vs. 2004, 2005, 2006, 2008 és 2009; ❖: p<0,012, p<0,0001, p<0,0001, p<0,0001 II vs. III stádium 2004, 2006, 2008 és 2009-ben; ♯: p<0,032, p<0,004 III. stádium 2005 vs. 2004 és 2006-2009-ben

esetben) megemelkedett. Az emelkedés olyan mértékű volt, hogy 2009-ben az in situ melanomák száma meghaladta a 2004-es kiindulási értéket. Az in situ daganatoknak a száma 2006-ban és 2008-ban szignifikánsan alacsonyabb volt a II-es stádiumba tartozó melanomáknál (■: p<0,032 és p<0,008), míg a III-as stádiumba tartozó tumorok számát 2004-ben, 2006-ban, 2008-ban és 2009-ben (✪: p<0,012; p<0,029; p<0,0005; p<0,001) szignifikánsan meghaladta.

Az két nemnél együtt az I-es stádiumú daganatok száma a hat év alatt végig szignifikánsan (∗: p <0,0001) meghaladta a többi stádiumot. Az első években az I-es stádiumú melanomák száma csökkent, majd a két nemnél együttesen és a nőknél 2007-től, a férfiaknál 2008-tól emelkedett, ezt követően 2009-ben ismét csökkenést mutatott.

Az összes beteget tekintve a II-es stádiumú tumorok 2007 kivételével, melyben számuk a többi évnél szignifikánsan alacsonyabb volt (♦: p<0,05), azonos arányban jelentkeztek. 2004-ben, 2006-ban, 2008-ban és 2009-ben pedig számuk szignifikánsan meghaladta a III-as stádiumba tartozó esetekét (❖: p<0,012, p<0,0001, p<0,0001, p<0,0001). A második leggyakoribb stádium együtt és nemek szerint is a II-es volt.

A két nemnél együttesen a III-as stádiumú melanomák száma 2005-ben kiugrást mutatott, 2004-hez és 2006-hoz képest is szignifikáns volt az eltérés (2004 vs. 2005 #: p<0,032 illetve 2005 vs. 2006-2009 #: p<0,004). A kiugrás a két nemnél külön-külön is mutatkozott. A IV-es stádiumú tumorok aránya végig igen alacsony volt, a kis esetszámra való tekintettel statisztikai elemzést nem végeztünk.

15. táblázat. A betegek átlagos követési ideje stádiumok szerint

Stádium	**Teljes PYR**	**Egy betegre eső átlagos PYR**
I	1896	3,5±2,2
II	693	2,6±2
III	475	3±2,6
IV	1,7	0,3±0,2

Az összes és az egy betegre eső átlagos utánkövetési időt stádiumonként a *15. táblázat* foglalja össze. A melanomás betegek kórlefolyását a diagnózis felállításától 2012. április 30-ig követtük, ez összesen 3066 PYR utánkövetési betegévet jelentett. A két

nemnél együttesen 3,2±2,3 PYR volt az átlagos követési idő, ami a férfiak 3±2,3, a nők 3,4±2,2 PYR átlagos követési idejéből adódott. Feltűnő, hogy a IV-es stádiumban az egy betegre eső átlagos érték rövid követési időt tükröz, ez a IV-es stádiumú betegek esetében korán bekövetkező exitusra hívja fel a figyelmet.

A *16. táblázatban* foglaltuk össze a követési idő alatt detektált melanoma metastasisokat. Az I-IV-es stádiumban összesen 16 régióban 182 áttét alakult ki. Az in situ daganatok esetében nem észleltünk metastasist. A leggyakoribb áttétképző területek a regionális nyirokcsomók voltak (23%), ezt követték a bőr metastasisai (20%). A belső szervek közül leggyakrabban a tüdőt (14%), a májat (12%), az agyat (8%) és a csontot (6%) érintették az áttétek. A belszervi áttétek aránya a stádiumokkal együtt növekedett: az I-es stádiumban az áttétek 44%-át, a II-es stádiumban 47%-át, a III-asban 53%-át, míg a IV-es stádiumban már az áttétek 67%-át belső szervi metastasisok képezték. Annak megítélésére, hogy az egyes stádiumokban milyen arányban lépett fel áttét, a *5. ábra* adatait felhasználva kiszámoltuk stádiumonként a metastasisok százalékos arányát. Az I-es stádiumban alacsony értéket (4%) kaptunk, a II-es stádiumban az áttétek százalékos aránya közel tízszeresére emelkedett (35%), a III-as stádiumban kevéssel 50% alatt volt (47,5%), míg a IV-es stádiumban a metastasisok rátája igen magasnak (300%) bizonyult. A növekvő arány jól tükrözi a stádium emelkedésével a tumor áttétképző hajlamának fokozódását. A követési idő alatt 30 lokális recidívát detektáltunk, ezek 83%-a II-es stádiumú betegeknél alakult ki.

16. táblázat. Melanoma áttétek stádium szerinti megoszlása

Áttét	**Áttétek száma az egyes stádiumokban**				
	I	**II**	**III**	**IV**	**Összesen**
Regionális nyirokcsomó	3	32	12	1	48
Bőr	9	16	15	2	42
Tüdő	4	10	8	4	26
Máj	1	8	10	2	21
Agy	1	9	3	1	14
Csont	1	6	3	0	10
Pleura	0	2	2	0	4

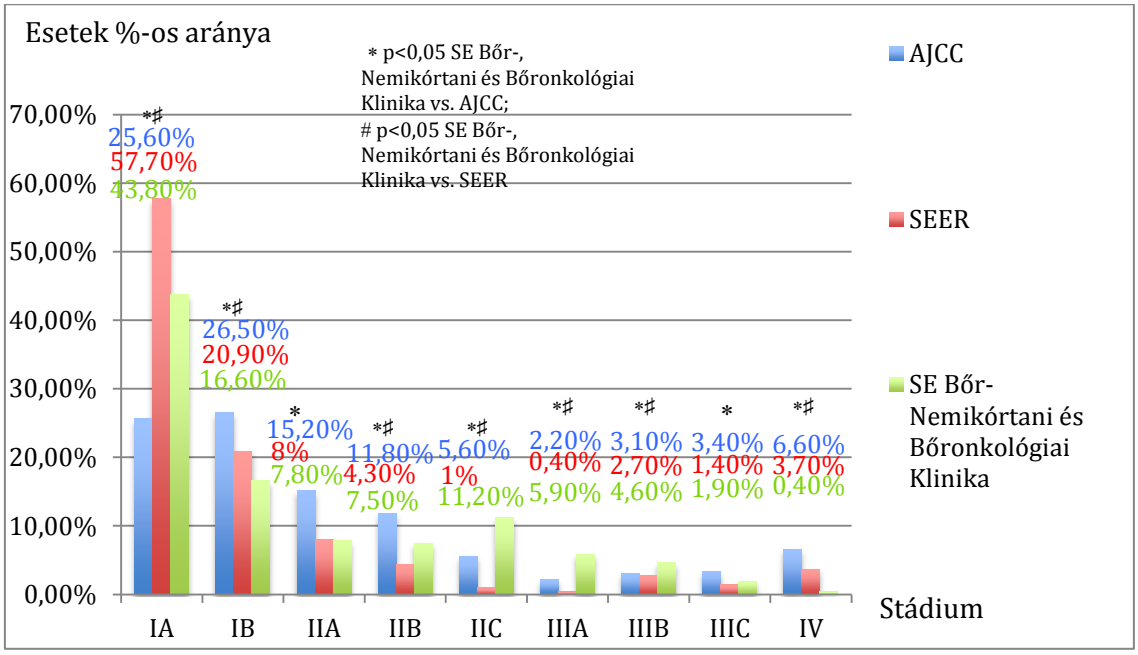
Távoli nyirokcsomó	1	0	1	1	3
Vese	1	2	0	0	3
Mellékvese	1	1	0	1	3
Lép	1	0	1	0	2
Peritoneum	0	1	1	0	2
Retroperitoneum	0	1	0	0	1
Nyálmirigy	0	1	0	0	1
Szem	0	1	0	0	1
Emlő	0	0	1	0	1
Összesen	23	90	57	12	182
Az egyes stádiumokba tartozó betegeknél a metastasisok százalékos aránya	4%	35%	47,5%	300%	

5.1.1 A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán az egyes stádiumokhoz tartozó esetszámok összehasonlítása a nemzetközi adatokkal

Az adatok összehasonlítása során három betegcsoportnál (AJCC, SEER populáció, SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika) vizsgáltuk az esetek stádium szerinti százalékos megoszlását (*9. ábra),* illetve χ^2 próba segítségével stádiumonként összehasonlítottuk klinikánk és a két nagy betegpopuláció esetszámait annak megítélése céljából, hogy az eltérések szignifikánsak-e (*17. táblázat*).

Az IA stádiumban a SEER populáció betegei (57,7%) több mint kétszeres arányban szerepeltek az AJCC csoport betegeihez (25,6%) képest. Klinikánk betegeinek 43,8%-a tartozott ebbe a stádiumba, ami a két nagy betegcsoport értéke közé esett. A még korai tumorokat jelentő IB-IIA stádiumban klinikánk betegei szerepeltek a legkisebb arányban. A stádiumok emelkedésével a IIB-től a SEER, majd a IIC

stádiumtól az AJCC csoporthoz viszonyítva is nagyobb arányban szerepeltek a klinika betegei. A már regionális nyirokcsomó metastasissal járó IIIA és IIIB stádiumú betegek szintén többségben voltak klinikánkon. A IIIB stádiumnál a SEER és az AJCC betegpopuláció esetében egyaránt megfordult a tendencia, megkezdődött az esetszámok kismértékű növekedése, mely egészen a IV-es stádiumig tartott (SEER csoport esetén a IIIC stádiumnál 1,3%-os csökkenés). Az utolsó stádiumoknál klinikánk betegeinek megoszlása kedvezőbbé vált, a IIIC stádiumban már nagyobb arányban szerepeltek az AJCC csoport betegei, a belszervi metastasissal járó IV-es stádiumba pedig betegeink mindössze 0,4%-a tartozott. Ez az érték alacsonyabb mind a SEER, mind az AJCC csoport esetszámánál *(9. ábra)*.



9. ábra. A stádiumok százalékos megoszlása a SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán vizsgált, valamint az AJCC és a SEER betegcsoportban

Annak megítélése céljából, hogy klinikánk betegei és a két nagy - AJCC, SEER - betegcsoport között az esetszámok eltérése szignifikáns-e χ^2 próbát végeztünk. A próba során mindkét populáció adatait összehasonlítottuk klinikánk betegeivel. Az AJCC betegcsoport esetén a p érték az összes stádiumban 5% alatt volt. A SEER csoporttal történt összehasonlításkor az eltérés csak a IIA és IIIC stádiumban nem bizonyult szignifikánsnak (IIA: p: 0,8693, IIIC: p: 0,1821, a 17. táblázatban dőlt betűvel jelölve).

Az egyes stádiumokhoz tartozó eltérések tehát kettő kivételével minden esetben szignifikánsnak voltak *(9. ábra, 17. táblázat)*.

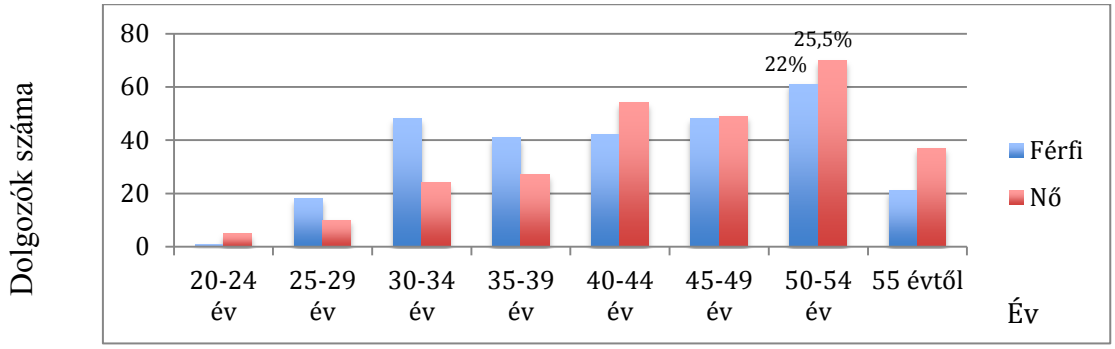
17. táblázat. A melanoma egyes stádiumaihoz tartozó esetszámok összefüggése a SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán (SE Bőrklinika) vizsgált, és az AJCC illetve SEER betegcsoport között

Stádium	**SE Bőr-klinika n= 954**	**AJCC n= 17600**	**p**	**95% CI**	**SEER n= 41417**	**P**	**95% CI**
IA	418	4510	<0,0001⇑	0,542–0,6311	23 744	<0,0001⇓	1,224–1,415
IB	158	4665	<0,0001⇓	7,613–9,253	8595	0,0012⇓	1,092–1,455
IIA	75	2675	<0,0001⇓	1,739–2,701	3297	*0,8693⇓*	0,818–1,269
IIB	72	2086	<0,0001⇓	1,253–1,968	1770	0,0006⇑	0,536–0,8416
IIC	107	978	<0,0001⇑	0,410–0,5983	412	<0,0001⇑	0,073–0,1093
IIIA	57	382	<0,0001⇑	0,277–0,4762	154	<0,0001⇑	0,047–0,0843
IIIB	44	543	0,0087⇑	0,495–0,9032	1121	<0,0001⇑	0,212–0,3862
IIIC	19	603	0,0165⇓	1,095–2,704	576	*0,1821⇑*	0,468–1,156
IV	4	1158	<0,0001⇓	5,904–41,89	1503	<0,0001⇓	3,273–23,21

Megjegyzés: a nyilak a hazai esetszámok eltérésének irányát mutatják a nemzetközi adatokhoz képest.

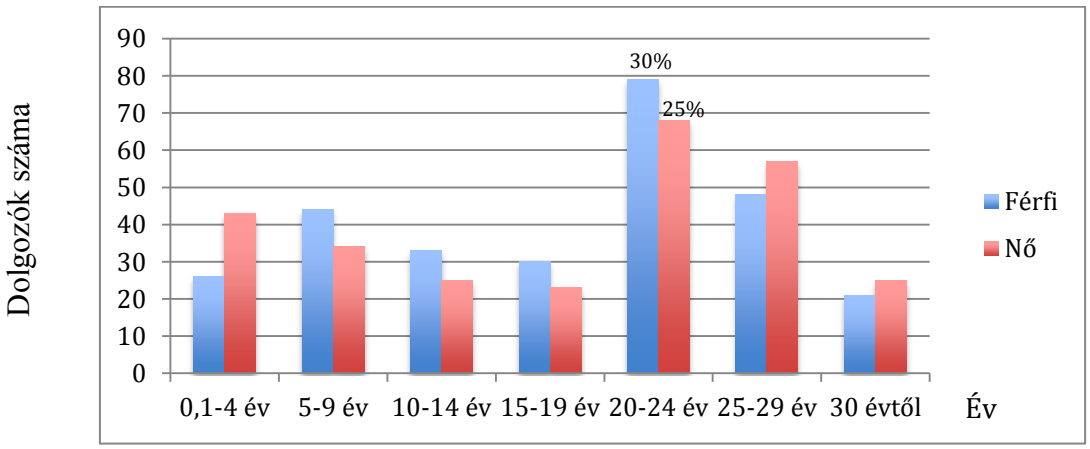
5.2 A Paksi Atomerőműben végzett onkodermatológiai szűrővizsgálat eredményei

A szűrővizsgálatra, mint már említettük 556 fő, az atomerőmű összes dolgozójának 12,35%-a jelentkezett. A vizsgálat során a nemek aránya nagyjából megegyezett, 50,5%-uk (281 fő) férfi és 49,5%-uk (275 fő) nő volt. Mindkét nemből a legtöbben - a férfiaknak a 22%-a, a nőknek pedig a 25,5%-a - az 50-54 év közötti korcsoportba tartoztak (*10. ábra)*.



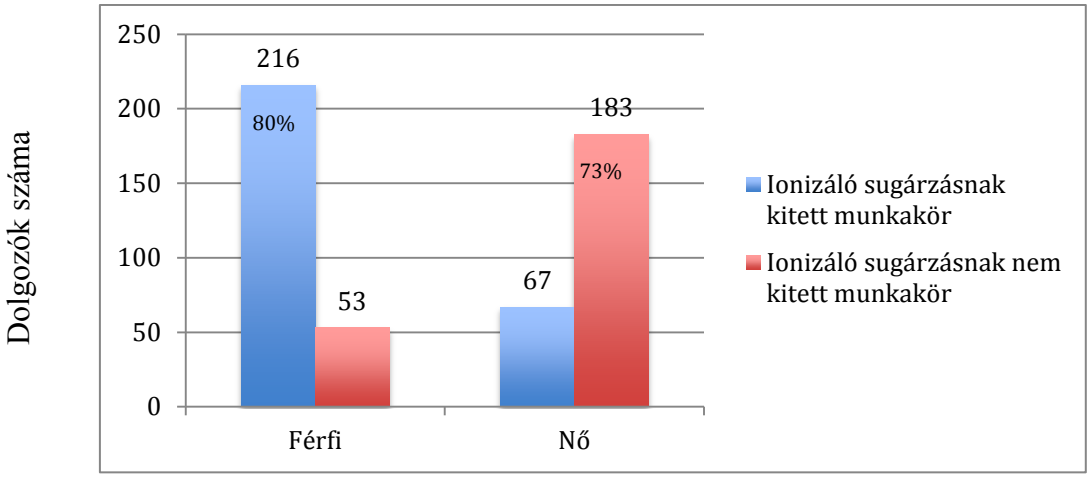
10. ábra. A Paksi Atomerőműben vizsgált dolgozók korcsoportok és nemek szerinti megoszlása

A szűrésen résztvevők többsége - a férfiak közel 30%-a, a nők negyede - hosszú ideje, 20-24 éve állt az atomerőmű alkalmazásában *(11. ábra)*.



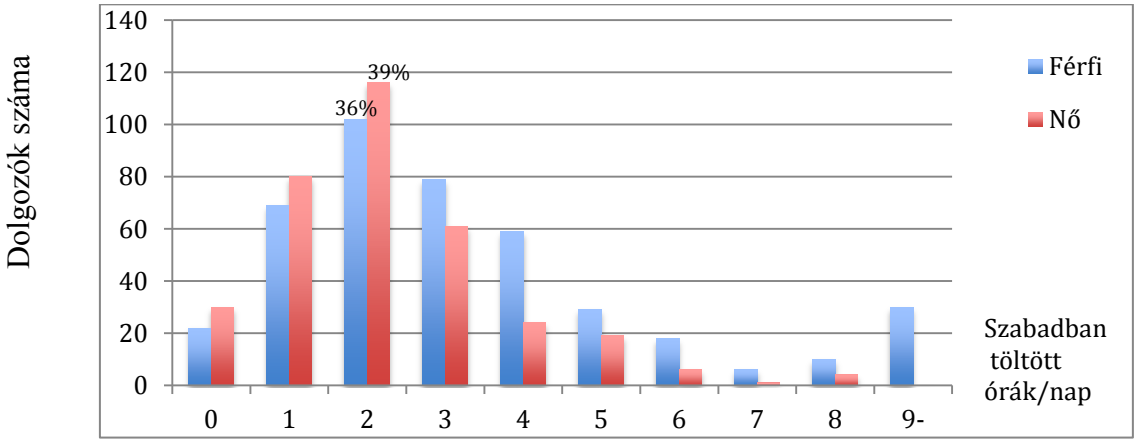
11. ábra. A Paksi Atomerőmű alkalmazásában töltött évek megoszlása nemek és korcsoportok szerint

A férfiak 80%-a a vizsgálat időpontjában átlagosan 18 éve dolgozott ionizáló sugárforrás közelében. A nők többsége (73%) ionizáló sugárzásnak nem kitett környezetben, átlagosan a férfiakkal közel megegyező ideig (19 év) végezte munkáját. *(12. ábra)*.



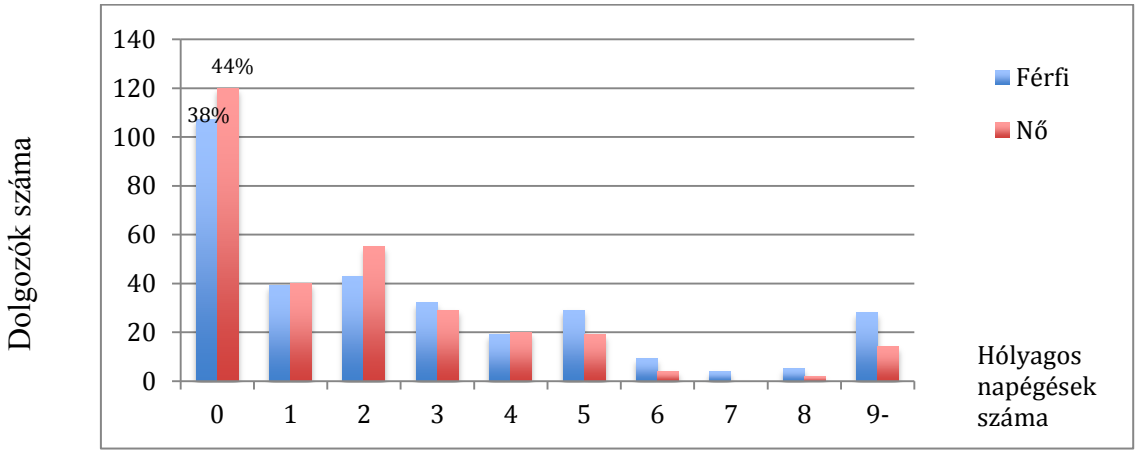
12. ábra. Munkaköri sugárterhelés nemek szerinti megoszlása

A dolgozók UV terhelését részben önkitöltős kérdőív segítségével, részben orvosi vizsgálat keretében mértük fel. Az eredmények azt mutatták, hogy mindkét nem esetében a dolgozók többsége, a férfiak 36%-a, nőknek pedig 39%-a naponta átlagosan 2 órát töltött a szabadban *(13. ábra)*.



13. ábra. A naponta átlagosan szabadban töltött órák száma

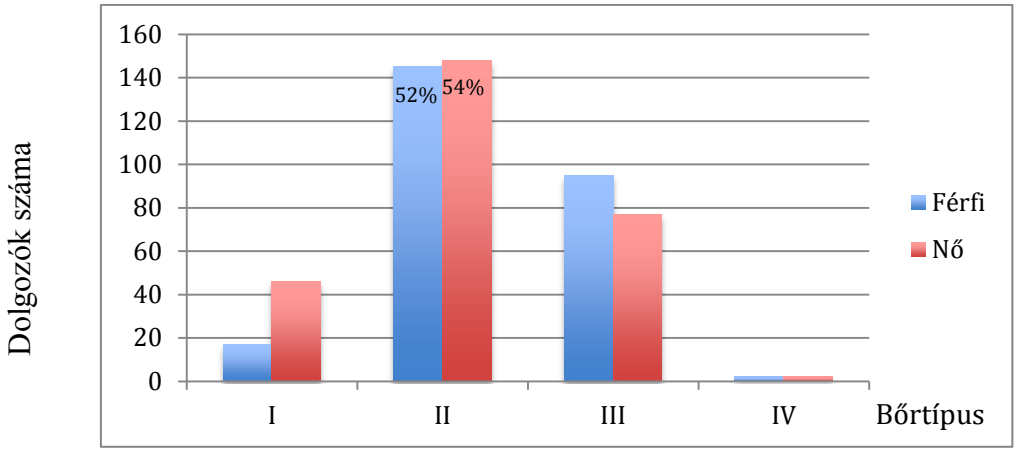
A nők jellemzően rövidebb ideig (0-1 órán át) tartózkodtak a napon, 44%-uknak soha nem volt hólyagos napégése, s csupán 17%-uk számolt be rendszeres szolárium használatról. Hosszabb időn keresztül (3-9 óra, döntően mezőgazdasági munka) jellemzően a férfiak tartózkodtak a szabadban, és mindössze 3%-uk vallotta magát rendszeres szolárium használónak. Bár 38%-uknak nem volt hólyagos napégése, a nőknél nagyobb arányban számoltak be 5 vagy több súlyos napégésről (férfiak: 27%, nők: 14%) *(14. ábra).*



14. ábra. Hólyagos napégések számának nemek szerinti megoszlása

Mindkét nem esetében a Fitzpatrick II-es bőrtípus bizonyult a leggyakoribbnak (53%), ezen belül a férfiak (52%) és a nők (54%) aránya nagyjából megegyezett. A második legjellemzőbb bőrtípus mindkét nemnél a III-as volt. A legvilágosabb (I) bőrtípusba a férfiaknak mindössze 6%-a, a nőknek pedig 18%-a tartozott *(15. ábra).* A krónikus UV károsodás jeleit (solaris keratosis, solaris lentigo, elastosis) a férfiak 34%-ánál, a nők 41%-ánál észleltük. Rosszindulatú bőrdaganatról a dolgozók 1%-a (6 férfi, 1 nő) számolt be, a tumorok mindegyike basalioma volt.

A legtöbb dolgozónak (férfiak 46%-a, nők 61%-a) kevesebb mint 10 pigmentált naevusa volt. A vizsgálatban résztvevők igen kis hányadánál (férfiak 2%-a, nők 0,4%-a) észleltünk tíznél több dysplasiás pigmentált naevust.



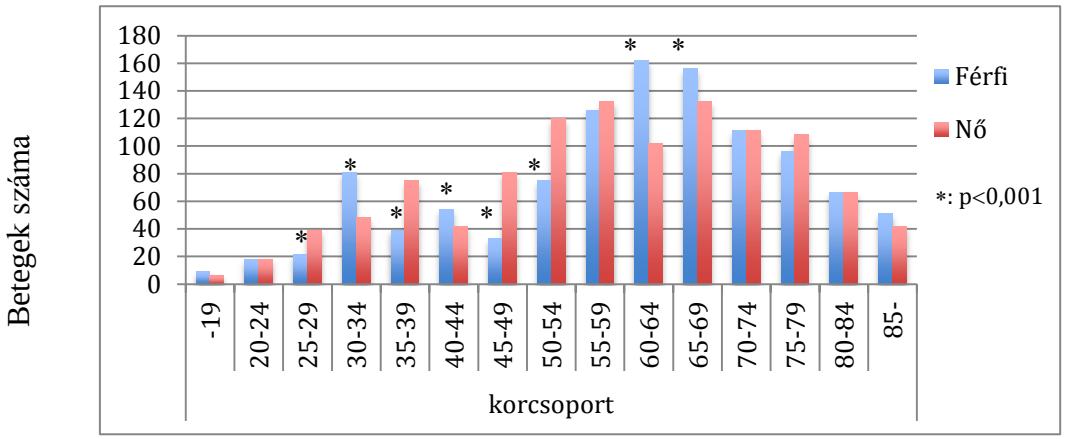
15. ábra. A Paksi Atomerőműben vizsgált dolgozók bőrtípusa

A szűrés eredményeként három rosszindulatú daganat került eltávolításra és szövettani vizsgálatra (egy in situ melanoma, két basalioma). Az in situ melanomát egy 53 éves nőbetegnél diagnosztizáltuk, akinek igen világos (I-es) bőrtípusa volt. A bőrén kevesebb mint 10 pigmentált naevust találtunk. Négy hólyagos napégésről számolt be és bár nem járt rendszeresen szoláriumba, bőrén a krónikus napfénykárosodás jelei (solaris lentigo, elastosis) felismerhetők voltak. Anamnézisében nem szerepelt rosszindulatú daganat, az erőműben 26 éve dolgozott ionizáló sugárzásmentes környezetben. Az in situ melanoma a beteg bal karján, napfény lokalizációban alakult ki. A basaliomákat férfibetegeknél diagnosztizáltuk. Egyikük 37 éves volt, három hólyagos napégésről számolt be, amit igen világos bőrtípusa (I-es) is magyarázhat. A kérdőívre adott válaszai alapján átlagosan napi három órát tartózkodott a szabadban. A másik beteg 53 éves volt II-es bőrtípussal, soha nem volt hólyagos napégése. Mindketten több mint 20 éve dolgoztak ionizáló sugárforrással, egyikük sem volt rendszeres szolárium használó és anamnézisükben nem szerepelt rosszindulatú daganat. A három beteg egyike sem szedett fényérzékenyítő hatású gyógyszert.

A Paksi Atomerőműben végzett szűrővizsgálat eredményét a módszereknél ismertetett módon, χ^2 próba és Yates-korrekció segítségével hasonlítottuk össze a 6. Euromelanoma Nap eredményeivel. Az eltérést 5% alatti p érték esetén fogadtuk el szignifikánsnak. A szignifikancia feltétele nem teljesült, a p értéke 1 volt. A vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy az atomerőmű dolgozói között a melanoma előfordulása nem tér el szignifikánsan az általános hazai populáció értékétől, azaz bőrdaganat kockázat vonatkozásában az erőmű biztonságosnak mondható.

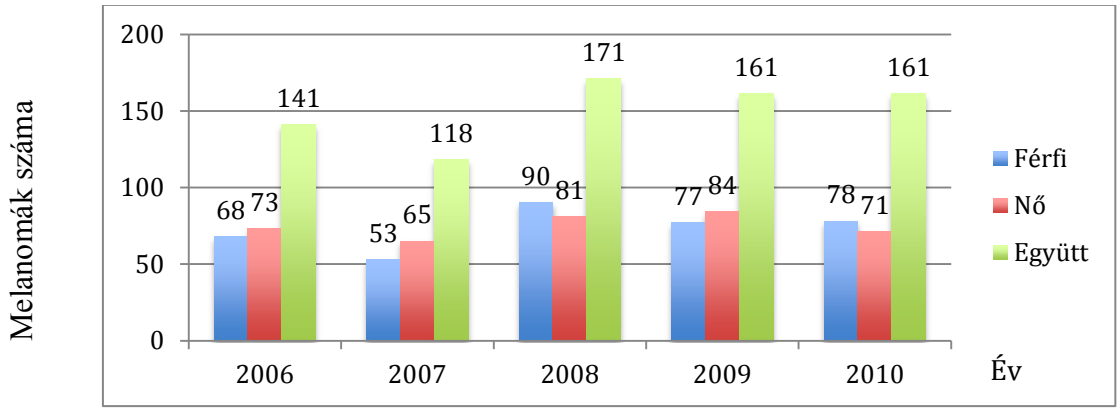
5.3 A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2006-2010 között diagnosztizált melanomák jellemzői

A vizsgált 5 év alatt klinikánkon 740 új invazív melanomát diagnosztizáltunk. A férfiak (n=366, 49,5%) és a nők (n=374, 50,5%) aránya nagyjából megegyezett. A melanoma diagnózisakor a betegek átlagéletkora 59,39±16,655 év volt. A férfiaké (60,07±16,496 év) közel három évvel meghaladta a nőkét (58,73±16,805 év). Az egyes korcsoportokon belül jelentős különbségek voltak megfigyelhetők *(16. ábra)*.



16. ábra. A betegek átlagéletkora korcsoportonként a primer melanoma diagnózisakor

A *17. ábra* a klinikán felismert melanomák diagnózisának évek szerinti megoszlását szemlélteti. 2007-ben a melanomák száma kismértékben csökkent (n=118).



17. ábra A klinikán diagnosztizált melanomák száma 2006-2010 között

2008-ban ennél 45%-al több tumort diagnosztizáltunk, a legtöbb melanoma ebben az évben került felismerésre (n=171). 2009-ben és 2010-ben az újonnan észlelt daganatok száma azonos volt, 6%-kal alacsonyabb mint a 2008-as érték. 2008 és 2010 kivételével több melanomát diagnosztizáltunk a nők között, mint a férfiaknál.

A melanomák Breslow vastagsága a vizsgálat szerint igen tág határok között változott (0,2-52 mm), átlagosan 4,7±13,7 mm volt. A tumorok férfiak esetében átlagosan közel 1 mm-el vastagabbak voltak, mint a nőknél (férfiak: 5,1±14.2 mm, nők: 4.2±13.3 mm). Ez a különbség arra hívja fel a figyelmet, hogy a daganatok férfiaknál általában később kerültnek eltávolításra, mint nők esetében.

A leggyakrabban észlelt szövettani típus (a daganatok több mint 60%-a), mindkét nemnén a SSM volt. Az egyéb szövettani típusok kisebb gyakoriséggal fordultak elő. Férfiaknál a NM aránya 13% volt. Az SSM másodlagos noduláris komponenssel, az ALM, a LMM, a desmoplastikus melanoma és a nőknél a NM a tumoroknak kevesebb mint 10%-át tette ki *(18. táblázat 1. oszlop).*

Megvizsgáltuk a második primer tumorok és a melanoma különböző szövettani típusai közötti összefüggést is. Megállapítottuk, hogy a második primer daganatok többsége (összesen: 71%, férfiak: 75%, nők: 67%) azoknál a betegeknél alakult ki, akiknél megelőzően SSM került eltávolításra. Egyéb szövettani típusú melanoma után a második primer tumoroknak maximum 10%-a jelentkezett *(18. táblázat 2. oszlop).*

Vizsgálatunk kiterjedt arra is, hogy a melanoma egyes szövettani típusainak hány százalékánál lépett fel második primer daganat. Leggyakrabban férfiaknál, SSM eltávolítását követően (20%) észleltünk egyéb primer malignomát. Ehhez közeli arányban (17%) alakult ki második primer tumor LMM-val operált nőbetegekél, illetve másodlagos noduláris komponenssel bíró SSM után (mindkét nem) *(18. táblázat 3. oszlop)*

18. táblázat. A különböző szövettani típusú melanomák és a második primer tumorok közötti összefüggés

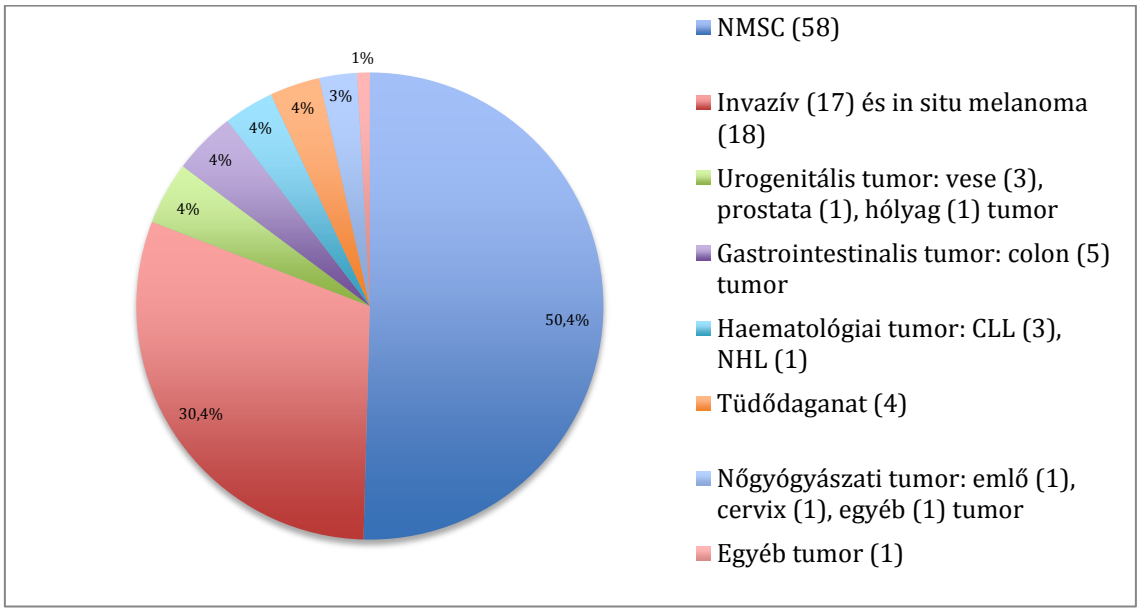
Melanoma szövettani típusa		**Melanoma esetszám (összes esetszámhoz viszonyítva %-ban)**	**Második primer tumorok száma (összes második primer tumorhoz viszonyítva %-ban)**	**Második primer tumorok kialakulásának aránya a melanomák különböző szövettani típusainál**
SSM	Férfi	226 (62%)	46 (75%)	20%
	Nő	236 (63%)	34 (67%)	14%
NM	Férfi	34 (13%)	3 (5%)	9%
	Nő	24 (6%)	2 (4%)	8%
SSM másodlagos noduláris komponenssel	Férfi	23 (6%)	4 (7%)	17%
	Nő	23 (6%)	4 (8%)	17%
ALM	Férfi	13 (5%)	0	0
	Nő	19 (5%)	2 (4%)	11%
LMM	Férfi	11 (3%)	0	0
	Nő	29 (8%)	5 (10%)	17%
Desmoplastikus melanoma	Férfi	2 (1%)	1 (2%)	50%
	Nő	0	0	0
Spitzoid melanoma	Férfi	0	0	0
	Nő	1	0	0
Egyéb melanoma	Férfi	54 (20%)	3 (5%)	5.5%
	Nő	37 (10%)	2 (4%)	5.5%

5.3.1 A melanoma után diagnosztizált második primer tumorok

5.3.1.1 Egyszeres melanomás betegek

Melanomás betegeinknél a teljes 7077 PYR utánkövetési idő során (2001. január 1-től az utolsó kontroll vizsgálatig, az esetleges exitusig vagy 2010. december 31-ig) a primer melanoma diagnózisát megelőzően 17, azt követően pedig 13 különböző típusú rosszindulatú daganat került felismerésre.

A melanoma diagnózisa utáni időszak (2006. január 1-től az utolsó kontroll vizsgálatig, az esetleges exitusig vagy 2010. december 31-ig) összességében 1499 PYR-t foglalt magába (férfiak: 672,4, nők: 776,6), ami átlagosan 2±1,5 évet jelent. Ez alatt a viszonylag rövid idő alatt férfiaknál 64, nőknél 51, összesen 115 második primer daganat alakult ki. 70 betegeknek (9,5%) volt egy, 16 betegnek (2%) kettő, 1 betegnek (0,1%) három második primer rosszindulatú daganata *(18. ábra)*.



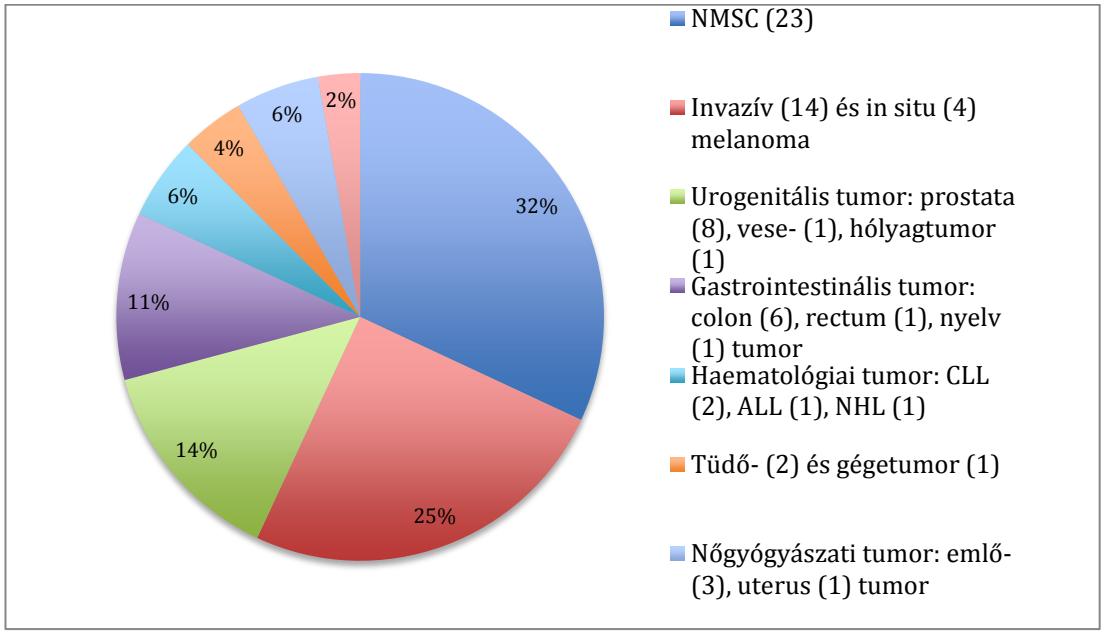
Megjegyzés: zárójelekben az esetszámokat tüntettük fel.

18. ábra. A melanoma kórismézése után jelentkező második primer tumorok megoszlása

A felismert második primer tumorokat típusuk alapján nyolc csoportba (NMSC, melanoma, urogenitális, gastrointestinális, haematológiai, tüdő és gége, nőgyógyászati illetve egyéb tumorok) soroltuk. Az NMSC csoportba a basalioma, a spinalioma és a

Morbus Bowen tartozott, egy másik csoportot képeztek az invazív és az in situ melanomák. Az urogenitális (vese-, prostata, hólyagtumor), a gastrointestinalis (colon, rectum, nyelv tumor), a haematológiai (CLL, NHL), a tüdő- és gége- illetve a nőgyógyászati (uterus, cervix, emlőtumor) és egyéb daganatokat külön-külön csoportokba soroltuk *(18-19. és 21. ábra)*. A melanoma eltávolítása utáni tumoroknak 81%-át a második primer bőrdaganatok; 50,4%-ban a NMSC-k, 30,4%-ban a melanomák (15-15% invazív és in situ daganatok) adták. A tüdő és a colon carcinoma 4-4%-ban, a CLL és a vese carcinoma pedig 3-3%-ban fordult elő. A többi neoplasia (NHL, cervix, emlő-, prostata, hólyag-, egyéb tumor) 1-1%-ban volt jelen. A daganatcsoportok megoszlását a fenti ábra szemlélteti.

Vizsgálatunk a második primer tumorok mellett az elsődleges melanoma előtt kialakult rosszindulatú daganatokra is kiterjedt *(19. ábra)*.



Megjegyzés: a zárójelekben az esetszámokat tüntettük fel.

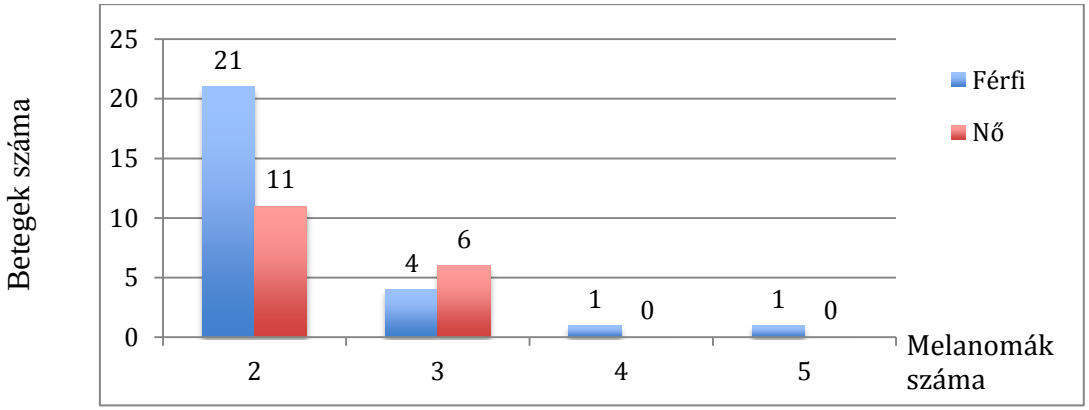
19. ábra. A melanoma diagnózisa előtt kialakult primer tumorok

A követési idő ebben az esetben 2001. január 1. és a primer melanoma diagnózisa közötti időszak volt, amely összesen 5578 PYR-t, átlagosan 8±1 évet ölelt fel. Ebben az időszakban 72 rosszindulatú daganat alakult ki, a férfiaknál 42, a nők esetében 30. A melanoma diagnózisa előtt felismert primer tumorok többsége bőrdaganat volt; a tumorok 32%-át a nem-melanoma bőrdaganatok, 25%-át a melanomák (19% invazív és

6% in situ melanoma) alkották. Ezek mellett kisebb számban prostata (11%), colon (8%), emlő- (4%), CLL és tüdő- (3-3%), illetve vese-, hólyag-, rectum, nyelv-, ALL, NHL, gége-, uterus, pajzsmirigy és csonttumor (1%) fordult elő. A három leggyakrabban diagnosztizált második primer daganat típusa megegyezett a primer melanoma diagnózisa előtt és után: 1) NMSC, 2) invazív és in situ melanoma, 3) urogenitális tumorok.

5.3.1.2 Többszörös melanomás betegek

A többszörös melanomás betegeknél kialakult második primer daganatokat külön is vizsgáltuk. 2006 és 2010 között többszörös melanomát 44 betegnél (összes beteg 6%-a) diagnosztizáltunk *(20. ábra)*. A férfiak között magasabb volt a multiplex melanomák aránya (n=27, 61%), mint a nőknél (n=17, 39%), de a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A melanomákon túl egyéb rosszindulatú daganatot hét betegnél (16%) észleltünk. Öt esetben diagnosztizáltunk NMSC-t (71%-a az összes nem-melanoma rosszindulatú daganatnak) és 1-1 betegnél vastagbél illetve vesetumort. Összehasonlításképpen, az összes beteg esetében a melanoma után kialakult NMSC-k aránya 50% volt, ami 20%-kal kevesebb mint a multiplex melanomásoknál észlelt érték.



20. ábra. A 2, a 3, és a 4 primer melanomában szenvedő betegek nemek szerinti megoszlása

5.3.1.3 A melanomás betegek második primer tumor kockázata a hazai össznépességhez viszonyítva

A klinikán vizsgált betegeknél a második primer tumor kialakulásának kockázatát az össznépességhez viszonyítva a férfiak esetében 15-ször, a nőknél 10-szer magasabbnak találtuk (férfi: SIR:15,42, O:61, 95% CI, 15,34-15,51, EAR: 0,32; nő: SIR:10,55, O:51, 95% CI, 10,49-10,60, EAR:2,81) *(19. táblázat)*. A második primer daganatok emelkedett kockázata elsősorban az addícionális bőrdaganatokból adódott. Legjelentősebb volt a második primer in situ melanomák kockázat emelkedése, a férfiaknál a rizikó (SIR: 343.28) szignifikánsan magasabb volt, mint a nőknél (SIR: 77,04). A második invazív melanomák szintén jelentős mértékben hozzájárultak az emelkedett össz tumor kockázathoz, az össznépességhez képest a SIR mindkét nem esetében szignifikánsan emelkedett volt. A nem-melanoma bőrdaganatok szintén magas, tizenhétszeres rizikóval alakultak ki a melanomán átesett betegeknél; a SIR mindkét korcsoportban az átlag populációnál szignifikánsan magasabb kockázatot mutatott (férfi: 17,12, nő: 17,55), a két nem közt azonban szignifikáns eltérést nem találtunk.

A Morbus Bowen (in situ laphámrák) rizikóját külön vizsgáltuk; csak 50 év feletti betegek esetén észleltük a tumort, a SIR szignifikánsan emelkedett, férfi betegeknél több mint duplája volt az érték, mint nők esetében (férfi: 25,63, nő: 11,55).

A rosszindulatú bőrdaganatok mellett néhány belszervi tumor kockázata is fokozottnak bizonyult. CLL esetén mindkét nemnél emelkedett SIR értéket észleltünk, nőknél az érték magasabbnak bizonyult mint a férfiaknál (férfi: 8,41, nő: 23,56). A colon-sigma és a vesedaganatok az össznépességhez képest mindkét nem esetében szintén szignifikánsan nagyobb kockázattal jelentkeztek. A NHL és a cervix carcinoma a nőknél, a hólyagtumor a férfiaknál mutatott emelkedett kockázatot. Néhány daganat esetében a melanoma után a vártnál kisebb kockázatot találtunk. A tüdő- és prostata ráknak a férfiaknál, az emlő carcinomának a nőknél szignifikánsan alacsonyabb volt a kockázata, mint az össznépességben.

Az érzékenységi vizsgálatot a melanoma diagnózisa utáni első két hónapban felismert nyolc rosszindulatú daganat kizárásával végeztünk. A így elvégzett számolás során három nem-melanoma bőrdaganatot, egy invazív melanomát, egy in situ melanomát, egy Morbus Bowent, egy veserákot és egy CLL-t hagytunk figyelmen

kívül. Ezen daganatok kizárása esetén a nők között a Morbus Bowen kockázata már nem volt szignifikánsan magasabb az átlag populációban észleltnél, illetve a két nem közötti CLL rizikó különbség sem maradt szignifikáns (*19. táblázatban* kisebb dőlt betűkkel jelölve).

19. táblázat. A primer melanoma utáni második primer tumorok kockázata

Második primer tumor	**Kor (év)**	**Férfi**				**Nő**				**f/n**
		O	**SIR**	**95% CI**	**EAR**	**O**	**SIR**	**95% CI**	**EAR**	
In situ melanoma	50-	15	343,28*	(317,92-370,12)	220,59	3	77,04*	(71,58-82,8)	40,12	+
		14	*320,39**	*(296,71-345,46)*	*206,15*					+
Invazív melanoma	-49	1	160,39*	(147,89-173,66)	0,14	2	92,64*	(88,16-97,28)	12,33	+
	50-	8	14,43*#	(14,13-14,75)	0,43	6	32,98*#	(31,88-34,1)	16,91	+
						5	*27,48*#*	*(26,57-28,42)*	*14,01*	+
NMSC	-49					1	23,02*	(22,23-23,82)	2,96	
	50-	27	17,12*	(16,90-17,34)	10,61	27	17,55*#	(17,34-17,75)	8,76	
		24	*15,60*#*	*(15,42-15,78)*	*7,73*					
Morbus Bowen	50-	2	25,63*	(24,19-27,13)	16,21	1	11,55*	(11,00-12,12)	0,34	+
						0	-	-	-	
Cervix cc.	-49					1	34,74*	(33,29-36,25)	4,54	
CLL	50-	1	8,41*	(8,03-8,81)	4,88	2	23,56*	(22,42-24,74)	11,94	+
						1	*11,78**	*(11,21-12,37)*	*5,71*	-

Egyéb tumor	50-					1	8,57*	(8,22-8,94)	4,01	
NHL	50-					1	7,61*	(7,32-7,92)	3,5	
Vese cc.	50-	2	5,39*	(5,25-5,53)	2,89	1	4,42*	(4,29-4,55)	1,81	
		1	*2,7**	*(2,63-2,77)*	*1,12*					
Colon, sigma tumor	50-	4	3,83*	(3,77-3,89)	1,87	1	1,28*	(1,25-1,3)	0,15	+
Hólyag cc.	50-	1	2,7*	(2,63-2,77)	1,12					
Egyéb nőgyó-gyászati tumor	-49					1	1124,98*	(871,80-1428,7)	149,12	
Tüdő cc.	50-	2	0,92*	(0,91-0,93)	-0,05	2	2,06*	(2,03-2,09)	0,56	
Prostata cc.	50-	1	0,76*	(0,75-0,77)	-0,18					
Emlő cc.	50-					1	0,09*	(0,09-0,09)	-3,49	
Összesen		64	15,42*	(15,34-15,51)	0,32	51	10,55	(10,49-10,6)	2,81	+

Megjegyzés: cc: carcinoma, f/n: férfi/nő különbség, *, + és # jelöli a szignifikáns eltérést a várt és észlelt értékek, a nemek és a korcsoportok között (a jelölés a magasabb korcsoportnál szerepel)

6 MEGBESZÉLÉS

Az értekezés első részében ismertettük 2004-2009 között a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán diagnosztizált melanomák stádium szerinti megoszlását. A hat év alatt a férfibetegek átlagéletkora a diagnózis felállításakor 61±16, a nőké 57±17 év volt. Ez nagyjából megfelelt Park és munkatársai eredményének, mely szerint a daganat felismerésekor az átlagéletkor a két nemnél együttesen 58±9 év volt [181]. Lachiewicz és munkatársai törzsre lokalizált melanomák esetében az átlagéletkort alacsonyabbnak (férfiak: 54 év, nők: 44 év), arcon/fülön kialakuló tumoroknál magasabbaknak (férfiak: 77 év, nők: 78 év) találták [182]. Míg a teljes hazai népességben a 6 év alatt 2008-ban került a legtöbb melanoma felismerésre *(2. táblázat),* addig betegeinknél ez csak az I-es és a II-es stádiumnál teljesült *(6. ábra)*, összességében 2005-ben diagnosztizáltuk a legtöbb tumort *(4. ábra)*. Országosan a vizsgált periódusban végig magasabb volt a nőbetegek száma, a klinika betegei között 2005-ben és 2008-ban több volt a férfibeteg, ennek hátterében a férfiaknál észlelet 2005 évi in situ illetve 2005 és 2008-as II-es stádium kiugrás állhat.

Klinikánk betegeinek stádiumok szerinti megoszlását az *5. és a 9. ábra* szemlélteti. Betegeink 49,7%-a az I-es stádiumhoz tartozott, további 18% in situ daganatnak bitonyult. Így igen magas, 68% volt az ebbe a két korai stádiumba tartozó daganatok aránya. A II-es stádiumú melanomák az összes tumor 22%-át képviselték, ezek alapján elmondható, hogy az újonnan diagnosztizált melanomák 90%-a lokalizált volt.

A stádiumokat tovább bontva az IA stádiumban betegeink aránya kedvezőnek mondható: 43,8%-uk tartozott ide, ami a két nagy betegcsoport (SEER: 57,7%, AJCC: 25,6%) értéke közé esett, az eltérés mindkét irányba szignifikáns volt. Troyanova és munkatársai [183] eredménye szerint Bulgáriában az IA stádiumba lényegesen kevesebb beteg, csupán az esetek 6,1%-a tartozott. Érdemes megemlíteni, hogy míg az IA stádiumban a két nagy betegpopuláció közül a SEER csoport betegei voltak túlsúlyban, az IB stádiumtól megváltozott az arány, ettől kezdve a IV-es stádiumig nagyobb százalékot tettek ki az AJCC populáció betegei. Nyugat-Európában az újonnan diagnosztizált melanomák 70%-ának vastagsága 1 mm-nél kisebb (TNM: 1a,0,0; 1b,0,0) [174-187], klinikánk betegeinél ebbe a csoportba a daganatok 46%-a tartozott.

Ez az adat Nyugat-Európa és a SEER csoport adatainál kedvezőtlenebb, a bulgáriai és a romániai adatoknál - melyek szerint ezekben az országokban a tumorok kevesebb mint 10%-a 1 mm alatti - kedvezőbb [183, 188]. A hazai adatok az AJCC csoport eredményeinél - ahol a melanomák 33,5%-a 1 mm alatti - szintén kedvezőbbek. Hátrányos különbségnek mondható, hogy a még korai tumorokat jelentő IB-IIA stádiumban - szignifikánsan alacsonyabb értékkel - csupán az AJCC és SEER csoport után következnek a klinika betegei. Hátrányos különbség továbbá, hogy a már magas rizikót jelentő IIB stádiumtól a SEER, majd a IIC (4 mm feletti tumorvastagság, ulceráció) stádiumtól az AJCC betegpopulációnál is szignifikánsan magasabb klinikánk betegeinek a százalékos aránya.

A már regionális nyirokcsomó metastasissal járó IIIA és IIIB stádiumokban a három betegcsoport közül szintén a klinika betegei szerepeltek a legmagasabb százalékban. Az utolsó stádiumoknál a kedvezőtlen tendencia megfordult, a IIIC (nyirokcsomó makrometastasis, vagy in-transit/szatellita metastasis) stádiumban az AJCC csoport betegei már szignifikánsan nagyobb arányban voltak reprezentálva. A bulgáriai betegek18,2%-a III stádiumú volt, szemben a klinikán észlelt 13%-kal. Az Országos Onkológiai Intézet (OOI) betegei közt 2008-ban a legtöbb újonnan diagnosztizált melanoma (32%) III-as stádiumúnak bizonyult [189], míg ugyanebben az évben klinikánk betegeinek mindössze 6%-a tartozott ebbe a stádiumba. Ezzel szemben azt találtuk, hogy az in situ melanomák mindkét intézetben a teljes melanoma esetszám hasonló százalékát tették ki (OOI: 15%, klinikánk betegei: 18%). A III-as stádiumban észlelt eltérő esetszám oka nem ismert, hátterében a két intézet ellátási területében meglévő különbségek állhatnak.

Klinikánkon a belszervi metastasissal járó IV-es stádiumba mindössze a betegek 0,4%-a tartozott. Ez szignifikánsan alacsonyabb mind a SEER (3,7%), mind az AJCC (6,6%) csoport értékénél. Hasonló eredményt kapunk, ha a bulgáriai adatokat vetjük össze klinikánk adataival. A bulgáriai betegek közel egynegyede a már áttéttel járó III-as és IV-es stádiumba tartozott. A IV-es stádiumban pedig klinikánk betegeinek 0,4%-os aránya áll szemben a több mint tízszer magasabb (6%) bulgáriai előfordulással [183].

Kedvezőnek mondható, hogy a klinika betegei esetében - a IIC stádiumnál észlelt kiugrástól eltekintve - a melanomák aránya a későbbi stádiumok felé haladva

folyamatosan csökken. Az AJCC és SEER populációnál a IIIA stádiumig csökkenés, innen azonban ismét emelkedés figyelhető meg (kivétel: AJCC: IB, SEER: IIIC).

Érdekes különbséget találtunk adataink és egy angliai tanulmány eredményei közt. Leiter és munkatársai 2 éves követési idő során a III-as stádiumú betegek 68,6%-nál észleltek áttétet [48]. Klinikánk betegeinek átlagos követési ideje ennél hosszabb, 3,2±2,3 év volt, ennek ellenére a III-as stádiumban alacsonyabb arányban (47,5%) észleltünk metastasist. Míg az egyes stádiumoknál észlelt hátrányosabb megoszlást alátámasztja, a kedvezőbb metastasis arányt nem magyarázza De Vries és munkatársai tanulmánya, mely során 23 európai rákregiszterben tekintették át az újonnan diagnosztizált melanomák stádiumait [190]. A tanulmány alapján a Közép-Kelet-európai országokban Észak- és Nyugat-Európához képest az alacsonyabb incidenciához hátrányosabb stádium szerinti megoszlás és magasabb mortalitás társul. Az Egyesült Államokban, Ausztráliában, Nyugat-Európában tapasztalt kedvezőbb megoszlásnak számos oka lehet, melyek közül Forsea és munkatársai kiemelik a betegek felvilágosításában, az egészségügyi oktatásban, az országos rákregiszterekben, a rizikófaktorokban, az orvosi ellátásban fennálló különbségeket [188].

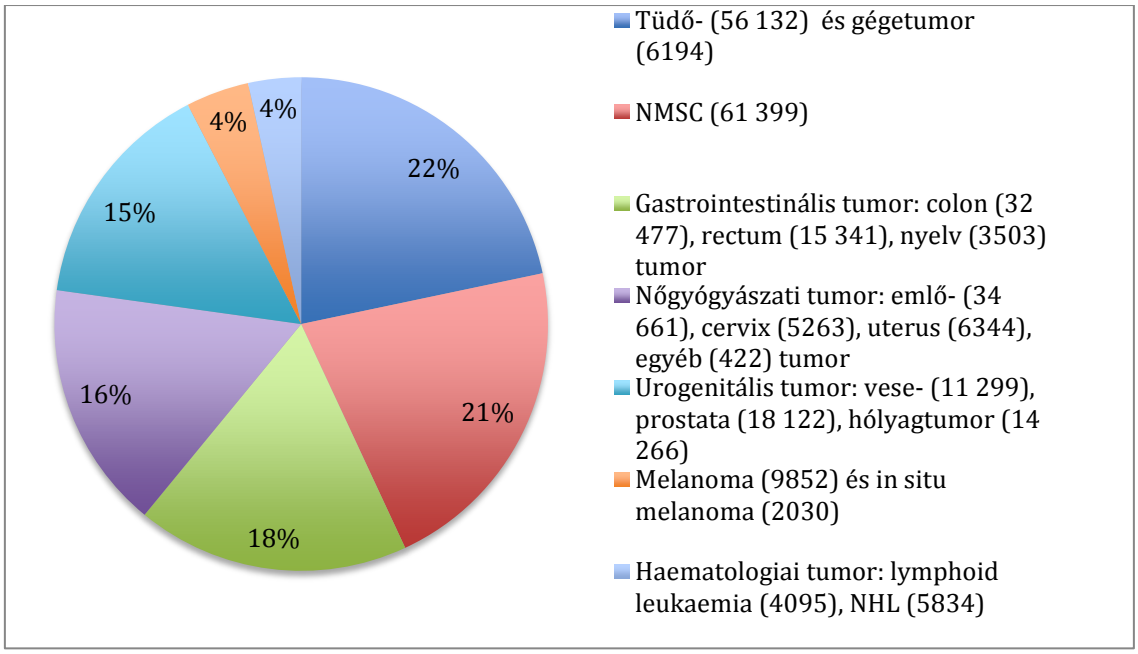
Már szó volt róla, hogy míg Ausztráliában, Nyugat-Európában már az 1980-as évek óta szerveznek bőrdaganatokkal kapcsolatos felvilágosító kampányokat [190], Közép-Kelet-Európa számos országában csak az utóbbi években indultak hasonló kezdeményezések [191]. Magyarország 2006-ban csatlakozott az Euromelanoma [126] programhoz, majd 2007-2009 között állami szervezésben évente megrendezésre került a Szűréssel az Életért Program [125]. Bár ezek a kezdeményezések bíztatóak, a nyugati országoknál esetenként kedvezőtlenebb stádium megoszlás megszűntetése érdekében számos egyéb lépés mellett további széleskörű szűrő és oktató programokra lenne szükség. Ilyen szűrő programként, a melanoma kockázat felmérése céljából, onkodermatológiai vizsgálatot végeztünk a Paksi Atomerőmű speciális munkakörülményei között. A szűrés során egy nőbetegnél találtunk in situ melanomát, a beteg 26 éven át ionizáló sugárzásmentes munkakörben dolgozott. Igen világos (I-es típus) bőrtípusa volt, ami a vizsgált dolgozóknál a nők között nagyobb arányban fordult elő (17%), mint a férfiaknál (6%). Összességében a leggyakoribb bőrtípus a II-es volt (53%). A beteg anamnézisében négy hólyagos napégés szerepelt, ami a vizsgált populáción belül magas értéknek számít. Négy napégésről mindössze a nők 7%-a

számolt be, míg a nők 44%-ának egyáltalán nem volt hólyagos napégése. A nagyobb számú napégések inkább a férfiakra voltak jellemzők (5 vagy több napégés: férfiak: 27%, nők: 14%). A világos bőr és a nagyszámú napégés magyarázhatja, hogy bár a beteg nem járt rendszeresen szoláriumba, bőrén a krónikus napfénykárosodás jeleit (solaris lentigo, elastosis) észleltük. Az in situ melanoma a beteg bal karján, napsugárzásnak kitett helyen volt. A fentiek alapján a daganat nagy valószínűséggel a fokozott UV terhelés és nem az ionizáló sugárzás hatására alakult ki. A statisztikai analízis során eredményünket a vizsgálattal egy időben zajlott, országos, nagy betegszámú melanoma szűrés eredményeivel hasonlítottuk össze. A két vizsgálat során észlelt melanoma előfordulások között nem találtunk szignifikáns eltérést (p=1). Az eredmény felhívja a figyelmet arra is, hogy az UV sugárzás cutan hatásainak a felmérése feltétlenül szükséges epigenetikai tényezők melanoma indukáló hatásának vizsgálatakor. Ennek elmaradása álpozitív összefüggéseket eredményezhet.

A nukleáris ipari dolgozók között a legszélesebb körben (40 7391 fő) Cardis és munkatársai vizsgálták a daganatok kockázatát. A felmérés során a munkavállalóknál nem mutatkozott emelkedett melanoma incidencia [148]. Eredményünk megegyezik több más nemzetközi vizsgálat eredményével is [136, 137, 139, 140, 143], melyekben a dolgozóknál szintén nem találtak magasabb melanoma előfordulást (összesen, Cardis és munkatársai vizsgálatát is beleértve 528 332 dolgozó vizsgálatakor). Bár stádium megoszlásról nem beszélhetünk, az megállapítható, hogy a daganat a lehetséges legkorábbi állapotban (in situ) került felismerésre. Összességében elmondható, hogy vizsgálatunk alapján a Paksi Atomerőmű bőrdaganat rizikó szempontjából biztonságosnak bizonyult.

A melanoma eltávolítása után megkezdődik a beteg onkodermatológiai gondozása. Ennek során az esetleges daganat propagáció illetve egyéb primer tumorok minél korábbi felismerése az egyik elsődleges cél. A melanoma utáni második primer tumorok vonatkozásában az irodalmi adatok az össznépességhez képest mind magasabb, mind alacsonyabb kockázatról beszámolnak *(8. táblázat).* A klinika melanomás betegeinél diagnosztizált második primer malignomákat, illetve ugyanezeket a daganatokat a hazai össznépességben a *18. és 21. ábra* szemlélteti. A két csoport között több eltérés is mutatkozik. Míg a teljes lakosság esetében a tüdő és gégedaganatok (22%) kis mértékben megelőzik a nem-melanoma bőrdaganatokat (21%), klinikánk

betegei közt a nem-melanoma bőrdaganatok szerepelnek a legnagyobb arányban (50%). A teljes lakosság esetében a gastrointestinális, nőgyógyászati és urogenitális malignomák száma megelőzi a melanomákat, ezzel szemben betegeink közt az utóbbi bizonyult a primer melanomát követő második leggyakoribb tumornak. A klinika betegei közt a tüdő- és gége-, gastrointestinális, nőgyógyászati, urogenitális és haematológiai tumorok hasonló esetszámmal jelentkeztek. Ezzel szemben az átlag populációban a haematológiai daganatok száma a gastrointestinális, a nőgyógyászati és az urológiai tumoroknak az egyötödét, a tüdő és gégedaganatoknak csupán az egyhetedét tette ki.



Megjegyzés: a zárójelekben az esetszámokat tüntettük fel.

21. ábra. Daganat esetszámok a teljes magyarországi populációban 2006. január 1. és 2010. december 31. között [1]

Összehasonlítottuk a nem-melanoma bőrdaganatok és melanomák arányát a primer melanoma diagnózisa előtt és után. Bár a primer melanoma diagnózisa előtti követési periódus (7077 PYR) majdnem ötször hosszabb volt, mint a melanoma utáni (1499 PYR), több nem-melanoma bőrdaganat és melanoma került a primer melanoma után felismerésre, mint azt megelőzően. A primer melanoma diagnózisát követően a nem-melanoma bőrdaganatok esetszáma két és félszeresére (23 és 58), a melanomáké

majdnem kétszeresére (18 és 35) emelkedett. Az összes melanomán belül az in situ daganatok aránya a primer melanoma után szintén több mint duplájára nőtt (előtte: 22%, utána: 51%). A második primer tumorokra vonatkozóan, hasonlóan a legtöbb szerzőhöz [152-160] mi is emelkedett kumulatív kockázatot találtunk. A rizikó az átlag populációhoz képest férfiaknál 15-szörös, nőknél 10-szeres volt (férfiak: SIR:15.42, EAR: 0.32; nők: SIR:10.55, EAR:2.81). Az emelkedett második primer tumor rizikó legnagyobb mértékben a fokozott bőrdaganat kockázatból adódott. A vizsgálat során észlelt 115 második primer tumorból 93 (81%) bőrdaganat volt (NMSC: n=58, melanoma: n=35). Mind a második invazív, mind az in situ melanoma kialakulása mindkét nemnél az átlag populációhoz képest kifejezetten magas kockázatot mutatott. Ez az eredmény összhangban áll a szakirodalmi adatokkal [152, 154, 155, 157, 158, 159, 161-166]. Az in situ melanomák esetében magasabb SIR-eket észleltünk, mint az invazív tumoroknál. Az emelkedett második primer melanoma rizikó hátterében állhatnak genetikai tényezők; ciklin-dependens kináz inhibitor 2A (CDKN2A), ciklin-dependens kináz 4 (CDK4), melanocortin 1 receptor (MC1R) illetve microphtalmia asszociált transzkripciós faktor (MITF) gén mutáció [37, 38]. A műtét után változatlanul fennálló fokozott UV terhelés (szabadidős tevékenység, szabadtéri munkavégzés) szintén szerepet játszhat az emelkedett második melanoma kockázatban, emellett a primer tumort követő rendszeres onkodermatológiai kontroll hatása is tükröződhet a magasabb rizikóban.

Míg a vizsgált betegek közt a nemek megoszlása nagyjából megegyezett (férfiak: 366, nők: 374), a férfiaknál több mint 100 PYR-rel rövidebb követési időt és közel 1 mm-rel nagyobb átlagos Breslow vastagságot észleltünk. Emellett országosan a nőkre jellemző magasabb melanoma incidencia ellenére a férfiaknál magasabb a mortalitás. A nagyobb második primer melanoma kockázat, a rövidebb követési idő, a később diagnosztizált tumorok és a magasabb mortalitás a férfiak rosszabb compliance-ét jelezhetik az orvoshoz fordulás, az UV védelem és a kontroll vizsgálatok vonatkozásában.

Az irodalmi adatokhoz hasonlóan [154-157, 160, 161, 164, 167-169] mindkét nemnél igen kifejezett, tizenhétszeres NMSC kockázatot észleltünk, mely szintén jelentős mértékben járult hozzá az emelkedett második tumor kockázathoz. A kockázat

emelkedés hátterében a fokozott melanoma kockázatnál már részletezett tényezők állhatnak.

A bőrdaganatok mellett néhány belszervi tumor esetén is szignifikánsan emelkedett rizikót találtunk. Férfiaknál magasabbnak bizonyult a hólyagtumor kockázata, ez összhangban áll Bhatia és munkatársai eredményével [163]. Colon és vesedaganat betegeink közt mindkét nem esetében fokozott kockázattal jelentkezett. Eredményünk megegyezik az irodalmi adatokkal, melyek szerint a colon [154, 155] és a vesedaganatok [158, 159, 162, 165, 167, 172] előfordulása melanoma után emelkedett. Tóth-Molnár és munkatársai vizsgálták hazánkban 104 oclaris melanomával gondozott betegnél az egyéb primer tumorokat. Öt beteg esetében állt fenn egyéb rosszindulatú daganat is; három beteg anamnézisben szerepelt primer belszervi malignoma (NHL, endometrium, vastagbél carcinoma), egy betegnél az ocularis melanoma előtt, egy másiknál pedig a kivizsgálás során diagnosztizáltak cutan melanomát. [192] A klinika betegei közt magasabbnak bizonyult a CLL és NHL kockázat is, mellyel több közleményben találtunk egybehangzó adatot [155, 156, 158, 159, 162, 166, 168, 170-172, 174]. Nemrég Lens és munkatársai [171] vizsgálták ugyanazon betegnél jelentkező primer melanoma és NHL kapcsolatát. Ennek során kétirányú összefüggést találtak a daganatok között, ami közös rizikótényezők lehetőségét veti fel. Az irodalmi adatok szerint az UV sugárzás NHL kialakulásában játszott szerepe ellentmondásos. A tanulmányok védő, semleges vagy káros hatásáról egyaránt beszámolnak [193-195]. Bradford és munkatársai [159] feltételezése szerint a két daganat hátterében közös, valószínűleg immunológiai tényezők állhatnak. Megállapításukat mindkét tumor immunszupprimált betegeknél tapasztalt fokozott kockázata támasztja alá. Freedman és munkatársai illetve Crocetti és munkatársai [162, 196] eredményeihez hasonlóan klinikánk betegei között is alacsonyabbnak bizonyult a férfiak tüdődaganat kockázata. Freedman és munkatársai [162] az alacsonyabb kockázatot főleg a melanomát túlélők magasabb szocioökonómiai státuszához [197] társuló alacsonyabb dohányzási aránnyal [198] magyarázták, s ez betegeink esetében is állhat a csökkent rizikó hátterében. Férfibetegeink között a prostata, nőbetegeinknél az emlődaganat jelentkezett a teljes lakosságnál szignifikánsan alacsonyabb kockázattal. Eredményünk több korábbi tanulmánynak ellentmond, melyekben az emlő [152, 155, 158, 159, 162] és a prostata

daganat [158, 159, 161, 162] kockázatát magasabbnak találták melanomát követően. Grant és munkatársai nemrégiben tekintették át a Nap UVB sugárzásának daganat gátló hatásáról szóló közleményeket [195, 199]. Ezen tanulmányok szerint az UVB sugárzás a D vitamin képződésen keresztül csökkenti egyéb daganatok mellett az emlő, endometrium, prostata, colon és vesedaganatok kockázatát [200, 201]. Egyes D vitamin analógok az emlő-, prostata és colon tumor kiegészítő terápiájaként már a klinikai vizsgálatok fázisába kerültek [202]. Mivel az UV sugárzás a melanoma rizikófaktora, a napsugárzás protektív szerepéről szóló közlemények magyarázhatják a prostata és emlődaganat csökkent rizikóját a melanomán átesett betegeknél.

A szakirodalom szerint csupán Manganoni és munkatársai vizsgálták multiplex melanomás betegek második primer tumor kockázatát [160]. Tanulmányukban a multiplex melanomás betegek (n=76) az összes melanomás beteg (n=2155) 3,5%-át tették ki, míg klinikánkon a multiplex melanomások az összes melanomás beteg közt nagyobb arányban (6%) voltak képviselve. Bár Manganoni és munkatársai mind a primer melanoma előtt, mind azt követően vizsgálták a daganatok kialakulását, mindkét vizsgálatban a multiplex melanomás betegek 16%-nál alakult ki egyéb primer tumor. Manganoni és munkatársai tanulmányában az egyéb primer tumorok 59%-a NMSC volt, míg klinikánkon ennél magasabb értéket (71%) találtunk. Vizsgálatunkban az összes melanomás beteg második primer tumorai között észlelt NMSC arány (50%) állt közelebb Manganoni és munkatársai eredményéhez. Az NMSC-k aránya a hazai össznépesség esetében jóval alacsonyabb, 21% *(21. ábra)*. Bár a multiplex melanomás betegeink közt kialakult második malignomák aránya megfelelt az irodalmi adatoknak, a nagyobb arányban jelentkező nem-melanoma bőrdaganatok okának tisztázása céljából további vizsgálatok szükségesek.

Az álpozitív összefüggések kizárása céljából érzékenységi vizsgálatot végeztünk; a melanoma diagnózisa utáni első két hónapban felismert daganatok kizárása esetén is kiszámoltuk a második primer tumorok kockázatát. Balamurugan és munkatársai 116 922 melanomás betegnél végzett érzékenységi vizsgálatát követően mindössze a pajzsmirigy daganatok rizikója nem maradt szignifikánsan magasabb a primer in situ melanomák után [167]. Az általunk elvégzett érzékenységi vizsgálat eredményeképp a nők körében a Morbus Bowen emelkedett kockázata, és a két nem közötti CLL kockázat tekintetében szűnt meg a szignifikáns különbség.

Bár vizsgálatainknak nem volt célja, a jövőben érdekes lenne annak elemzése, hogy Magyarországon a milyen kockázattal alakul ki a melanoma második primer malignus elváltozásként. Pappo és munkatársai [203] az Amerikai Egyesült Államokban vizsgálták gyermekkori primer daganatokat (lágyrész és csont sarcoma, leukaemia, lymphoma, központi idegrendszeri, Wilms tumor) követően a melanoma kockázatot. Eredményeik szerint a melanoma, mint másodlagos primer malignoma átlagosan 21 évvel az elsődleges tumorok után jelentkezett, kialakulásának kockázata mintegy 2,5-szeresre emelkedett. Nem találtak összefüggést a második primer melanoma és a demográfiai jellemzők, a familiáris háttér (daganatos megbetegedés) és a korábban kapott kezelések között [203]. Egy másik vizsgálat szerint gyermekkori malignus megbetegedést követően a második leggyakoribb malignomák a nem-melanoma típusú bőrdaganatok voltak [204].

7 KÖVETKEZTETÉSEK

Világszerte növekvő incidenciája miatt a melanoma egyre súlyosabb egészségügyi problémát jelent. A daganat jelentőségét tovább növeli az agresszív terjedési hajlam, már néhány milliméter vastagságú tumor is belszervi áttéteket képezhet. Veszélyessége ellenére a többi rosszindulatú daganathoz képest már korai stádiumban viszonylag könnyű felismerni. Leggyakrabban a bőrön helyezkedik el, így szinte az egyetlen szabad szemmel is látható, esetenként műszer nélkül, a beteg számára is felismerhető malignoma. A bőrgyógyász szakorvos, ha a beteg időben felkeresi, egyszerű és alacsony költségű dermatoscopos vizsgálattal diagnosztizálja a tumort. Abban az esetben tehát, ha a melanomát időben detektálják, helyi érzéstelenítésben végzett műtét segítségével eltávolítható, a műtét teljes gyógyulást eredményezhet, utókezelésre nincs szükség, a túlélési arány igen kedvező. Ezzel szemben a belszervi daganatok korai felismerése sokszor nehéz, gyakran csak bizonytalan, késői tünetek (pl. fogyás, köhögés, véres széklet, stb.) hívják fel rájuk a figyelmet. Orvosi diagnosztikájuk szintén összetett, képalkotó, illetve invazív vizsgálatok szükségesek azonosításukhoz. Értekezésünk során a fenti összefüggéseket mindvégig szem előtt tartottuk, az elvégzett vizsgálatok eredményei alapján az alábbi fő megállapításokat fogalmaztuk meg:

1) A SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2004. január 1. és 2009. december 31. között melanomával diagnosztizált betegek stádium szerinti megoszlása igen kedvezőnek mutatkozott. A legtöbb melanoma a korai, I-es stádiumba tartozott (49,7%), az újonnan diagnosztizált tumorok 68%-a in situ és I-es stádiumú volt, a daganatok 90%-a a diagnóziskor lokalizáltnak bizonyult (in situ, I, II stádium). A stádiumokat tovább bontva elmondható, hogy a melanomák többsége (43,8%) a legkorábbi, IA stádiumba tartozott, ami a kumulatív nemzetközi (AJCC: Ausztrália, Egyesült Államok, Európa) illetve az egyesült államokbeli (SEER) értékek közé esett. A betegek mindössze 0,4%-a volt IV-es stádiumú, ez mind a SEER, mind az AJCC csoportban tapasztaltnál alacsonyabb érték. Míg az IA és IV-es stádiumban a klinika betegeinek aránya kedvezőnek bizonyult, az IB-IIA stádiumban már szignifikánsan alacsonyabb, a későbbi stádiumok esetében (IIC, IIIA, IIIB) pedig szignifikánsan magasabb volt az új melanomák száma, mint az AJCC és a SEER csoportban. A

klinikán a nemzetközi összehasonlítás eredményével összevetve is igen magas a legkorábbi, jó prognózisú és igen alacsony a legkésőbbi, elhanyagolt stádiumban diagnosztizált melanomák aránya. Eredményeink kiugróan kedvezőbbek néhány Közép-Kelet-európai országhoz viszonyítva. Ezek az adatok a Közép-magyarországi Bőr- és Nemibeteg gondozók megfelelő felkészültségét is mutatják.

2) A bőrdaganat kockázat felmérése céljából terveztük meg és végeztük el a Paksi Atomerőmű dolgozóinak onkodermatológiai szűrését. A szűrés eredményeként megállapítottuk, hogy a vizsgált dolgozók között a melanoma előfordulása nem tér el az össznépességre jellemzőtől. A vizsgálatok alkalmával egy daganat még igen korai, in situ állapotban került kiszűrésre. A tumor hátterében azonban nem a munkahely jellege alapján feltételezhető ionizáló sugárzás, hanem az évek során elszenvedett UV terhelés állhatott, amit az ionizáló sugárzásmentes munkakör, a beteg I-es bőrtípusa, az anamnézisben szereplő négy hólyagos napégés, az UV károsodás cutan jelei, a daganat napfény lokalizációja támaszt alá. A legtöbb korábbi, ionizáló sugárzás következményét vizsgáló tanulmány esetén a kiértékeléséből hiányzik az UV sugárzás szerepe, ami a vizsgálati eredményeket módosíthatja. Megállapítható, hogy környezeti tényezők melanoma kialakulásban játszott szerepének vizsgálatakor nem nélkülözhető a természetes és mesterséges UV sugárzás hatásának felmérése sem.

3) Fontos feladatunknak tartottuk annak feltárását, hogy a klinikán kezelt melanomás betegeknél milyen kockázattal alakulnak ki második primer rosszindulatú daganatok. A vizsgálat eredményei alapján megállapítottuk, hogy a melanomával gondozott betegeknél egyértelműen magasabb, tizenegy-tizenötszörös egy újabb primer tumor kialakulásának a rizikója. A kockázat legkifejezettebben a második primer bőrdaganatok, ezen belül is a második primer melanomák vonatkozásában emelkedett meg, ennek hátterében genetikai faktorok, változatlanul fennálló UV terhelés állhat, illetve melanoma utáni rendszeres orvosi ellenőrzések hatása tükröződhat. Vizsgálatunk során a bőr tumorain kívül néhány belszervi malignoma; CLL, colon és vesetumor (mindkét nem), NHL, cervix carcinoma (nők), hólyagrák (férfiak) kockázatát is szignifikánsan magasabbnak találtuk. A melanomán átesett betegeknél az újabb primer bőr és belszervi daganatok megelőzése, korai felismerése céljából a betegoktatást, az

önvizsgálatot és a rendszeres orvosi, főleg onkodermatológiai kontrollt kell előtérbe helyezni. A dolgozat eredményei azt is jól mutatják, hogy melanomás betegnél lehetőség szerint minden tumor propagációt szövettanilag is verifikálni kell a magas kockázattal fellépő nem melanoma második daganatok felismerése céljából, mert a beteg életkilátásait csak a célzott daganat ellenes terápia tudja növelni. Néhány daganat - férfiak között a tüdő- és prostata rák, nőknél az emlő carcinoma - esetében az össznépességhez viszonyítva alacsonyabb kockázatot találtunk. Ennek ellenére feltétlenül javasolt - a lakossági szűrővizsgálatoknak megfelelően - melanomát követően a rendszeres mellkas röntgen, urológiai és mammográfiai vizsgálat ezeknek a daganatoknak a kiszűrése céljából.

4) Munkánk fontos, járulékos eredményének tekintjük a klinika 1309 melanomás betegének adatfeldolgozása és összesítése során létrehozott két, részben átfedő 72 480 elemből álló adatbázist. Az adatbázis a betegek nevét, születési dátumát, lakhelyét, a diagnózis dátumát, a melanoma szövettani jellemzőit (klinikopatológiai típus, Breslow vastagság, ulceráció, mitózis index, Clark vastagság, lymphoid infiltrátum, regresszió, ér/perineurális invázió, szatellita tumor), a stádiumot, a metastasisokat és a második primer tumorokat tartalmazza. A fentiek mellett rögzítettük az elvégzett csontscintigráfiás, MR, CT, PET CT vizsgálatokat, műtéti beavatkozásokat, interferon, kemoterápiás, irradiációs kezeléseket. Az adatbázis információt nyújt továbbá a beteg foglalkozásáról, családi anamnézisében szereplő malignomákról, a beteg nem malignus betegségeiről, szedett gyógyszereiről. Az összegyűjtött adatok további elemzések alapját képezhetik.

5) Eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy a melanoma korai felismerése érdekében eddig kifejtett erőfeszítések elégtelenek. Ezt támasztja alá Forsea és munkatársai tanulmánya is, mely szerint Európában a hatékony bőrdaganat prevenció legfőbb gátját a szükséges állami támogatás és az átfogó szakmai és lakossági oktató programok hiánya, valamint a rákregisztereknek történő elégtelen jelentés képezi [205]. A megbetegedések számának radikális csökkentése érdekében hazánkban is további lépések szükségesek. Az ezzel kapcsolatos tervek kialakítása során fontos segítséget jelentenek Geller és Halpern melanoma szűrő programokra vonatkozó javaslatai [33]. A

nyugati országokhoz való felzárkózás, a korai diagnózis arányának további javítása érdekében lényeges szerepet kell kapnia a primer és szekunder prevenciónak mely magába foglalja a lakosság és a betegek bőrdaganatokkal, UV védelemmel kapcsolatos oktatását, felvilágosítását. Ennek során meghatározó szerephez kell jutnia a családorvosoknak, a bőrgyógyászoknak. Kiemelkedő fontosságú az orvosok tájékoztatása és folyamatos továbbképzése. Általánossá kell tenni, hogy a betegek bőrének vizsgálatára ne csak a bőrgyógyászaton, hanem egyéb szakrendeléseken is szakítsanak időt.

6) A melanomával kapcsolatos ismeretek a lakosság nagy részéhez prevenciós programok segítségével, iskolai oktatás keretében, családorvosok bevonásával illetve a média útján juthatnak el. A nyugati mintához hasonlóan nálunk is folyamatos, minél szélesebb körre kiterjedő általános, illetve a nyári időszakban mindenekelőtt az üdülőhelyekre koncentrált kampányok megszervezésére van szükség. Ennek eredményeként várható a lakosság UV védelemmel, bőrdaganatokkal kapcsolatos ismereteinek javulása. Következményesen kisebb arányban alakulnának ki rosszindulatú bőrdaganatok, illetve a kialakult tumorokkal korábban fordulnának orvoshoz, s ezzel párhuzamosan emelkedne a korai stádiumban eltávolított melanomák aránya, javulna a túlélés. Mindez hozzájárul a késői stádiumú melanomás betegek számának radikális csökkenéséhez, ami egyben a vizsgálati, kezelési költségek mérséklődését is eredményezi.

8 ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma agresszív terjedése miatt a daganat megelőzése és korai diagnózisa elsődleges fontosságú. Mivel a daganat túlélését a stádium határozza meg, felmértük klinikánkon a melanomák stádium szerinti megoszlását. Hiánypótló munkánk során a Nemzeti Rákregiszter adatállományához képest új, prognosztikai szempontból vizsgáltuk a tumorokat. Megállapítottuk, hogy a Semmelweis Egyetemen nemzetközi összehasonlításban is magas (daganatok 43,8%-a) a legkorábbi, IA stádiumban diagnosztizált, jó prognózisú melanonomák aránya. Hasonlóképpen kedvező a kifejezetten alacsony százalékban szereplő, legrosszabb prognózisú, IV-es stádiumú melanoma előfordulás (daganatok 0,4%-a).

A melanoma kockázat felmérése céljából speciális munkahelyi körülmények közt (Paksi Atomerőmű) szűrővizsgálatot végeztünk. Az eredmények alapján megállapítottuk, hogy a hazai népességhez viszonyítva az erőmű dolgozóinál a melanoma incidenciája nem emelkedett. 556 dolgozó szűrése során egy in situ melanomát diagnosztizáltunk. Semmi nem utalt arra, hogy a daganat kialakulásában munkahelyi veszélyeztetettség játszott szerepet, a tumor hátterében a bőr UV károsodása valószínűsíthető. Vizsgálatunk felhívja a figyelemet arra, hogy epigenetikai tényezők melanoma indukáló hatásának vizsgálatakor elengedhetetlen az UV sugárzás szerepének értékelése az álpozitív összefüggések kiszűrése céljából.

A melanomán átesett betegek további tumor kockázatának megítélésére felmértük a klinika betegeinél a második primer daganatokat. Eredményeink rámutattak, hogy melanomát követően egy második primer tumor kialakulásának a kockázata szignifikánsan, 11-15-szörösen emelkedett. A magasabb rizikó elsősorban a megnövekedett második primer melanoma és nem-melanoma bőrdaganat előfordulásból adódott. A bőrdaganatokon kívül néhány belszervi tumor esetében is szignifikánsan magasabb kockázatot találtunk. Eredményeink arra utalnak, hogy melanomával gondozott betegeknél mind a bőr, mind a belszervi malignus tumorok szűrése a fokozott előfordulás miatt kiemelt figyelmet érdemel. A jelenlegi helyzet javításában fontos szerepet töltene be a 2000-es évek második felében indult hazai kezdeményezések folytatása, és annak biztosítása, hogy a bőrdaganatokkal kapcsolatos információk minél szélesebb körhöz, a legfiatalabb nemzedéktől a legidősebbig eljussanak.

SUMMARY

Because of the aggressive spreading and poor therapeutic response of melanoma, the prevention and the early diagnosis of the tumor is essential. Because the survival time after the tumor mainly depends on the stage, in the first part of my Ph.D. thesis the stage distribution of the melanomas in our Department was assessed. This work refilled a gap, because the Hungarian National Cancer Registry - similarly to other cancer registries - doesn't include the tumor stages. It was shown, that most of the patients (43,8%) belonged to the stage IA, while only 0,4% of them was in the stage IV. In comparison with international studies - from Western Europe, Australia and the United States - the distribution of our patients was highly favorable in the IA and IV stages.

Our Department organized an oncodermatological screening to assess the risk of melanoma among special work circumstances (Nuclear Power Plant of Paks). The results of the screening confirmed, that the melanoma incidence was not elevated among the nuclear industry workers compared to the general Hungarian population. Among the 556 examined workers we found one in situ melanoma. There is no evidence that hazardous work circumstance led to the development of the tumor. The four bullous sunburns in the medical history, the ionizing radiation free work and the tumor localization (left arm, sunshine localization) suggested, that the cause of the tumor could have rather been the UV, than the ionizing radiation. Our results underline the necessity of the analysis of UV skin effects to avoid false positive correlations.

The risk of second primary cancers among melanoma survivors was assessed in our Department. The findings suggest, that the risk of all second primary tumors is significantly, 11-15-times increased after melanoma compared to the general population. The higher risk was mostly caused by the elevated incidence of second primary melanoma and non-melanoma skin cancers. Beside the skin tumors the risk of some internal malignancies was also significantly higher. Our results emphasize, that the regular oncological control is crucial after melanoma to diagnose the possible second skin or internal malignancies in time. To decrease the number of new melanomas, to increase the rate of the early-diagnosed tumors and to improve the tumor survival, melanoma awareness, primary and secondary prevention programs would be highly necessary, based on the experiences of the western countries.

9 IRODALOM JEGYZÉK

1. Nemzeti Rákregiszter Online lekérdező felülete [Internet]. Budapest: Nemzeti Rákregiszter és Biostatisztikai Központ [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.honcology.hu/portal/page/portal/OOI/MEDICAL_ATTENDANCE/medical_departments/MD_901/Statisztika

2. Coory M, Baade, P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. (2006) Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. Cancer Causes Control, 17(1): 21-7.

3. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkievicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Strobel W, Garbe C. (2006) The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. Cancer, 107(6): 1331-9.

4. Stang A, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, Hakulinen T. (2006) Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. Int J Cancer, 119(2): 380-4.

5. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. (2007) Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. Br J Dermatol, 157(2): 338-43.

6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2001) Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer, 94(2): 153-6.

7. Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. (2000) Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. Cancer, 89: 1269-78.

8. Lens MB, Dawes M. (2004) Global Perspectives of Contemporary Epidemiological Trends of Cutaneous Malignant Melanoma. Br J Dermatol, 150(2): 179-85.

9. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JW, Nijsten T, Pukkala E, Holleczek B, Tryggvadóttir L, Comber H, Bento MJ, Diba CS, Micallef R, Primic-Žakelj M, Izarzugaza MI, Perucha J, Marcos-Gragera R, Galceran J, Ardanaz E, Schaffar R, Pring A, de Vries E. (2013) Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. J Eur Acad Dermatol Venereol, doi: 10.1111/jdv.12236.

10. de Vries E, Coebergh JW. (2004) Cutaneous Melanoma in Europe. Eur J Cancer, 40: 2355-66.

11. Garbe C, Blum A. (2001) Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 14: 280-90.

12. Chang JW. (2010) Cutaneous melanoma: Taiwan experience and literature review. Chang Gung Med J, 33(6): 602-12.

13. Skin cancer incidence statistics [Internet]. London: Cancer Research UK [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/skin/incidence/uk-skin-cancer-incidence-statistics

14. Vinceti M, Bergomi M, Borciani N, Serra L, Vivoli G. (1999) Rising melanoma incidence in an Italian community from 1986 to 1997. Melanoma Res, 9: 97-103.

15. Richtig E, Berghold A, Schwantzer G, Ott A, Wölfelmaier F, Karner B, Ludwig R, Denk H, Stering R, Leitner G, Lax S, Okcu M, Gerger A, Kerl H, Smolle J. (2007) Clinical epidemiology of invasive cutaneous malignant melanoma in the Austrian province Styria in the years 2001-2003 and its relationship with local geographical, meteorological and economic data. Dermatology, 214(3): 246-52.

16. Little EG, Eide MJ. (2012) Update on the current state of melanoma incidence. Dermatol Clin, 30(3): 355-61.

17. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. (2009) Increasing burden of melanoma in the United States. J Invest Dermatol, 129(7): 1666-74.

18. Cancer Facts & Figures 2012 [Internet]. Atlanta: American Cancer Society [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-031941.pdf

19. Cancer statistics 2013 [Internet]. Atlanta: American Cancer Society [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2013/cancer-statistics-2013-slide-presentation.pdf

20. Krueger H, Williams D, Chomiak M, Trenaman L. The Economic Burden of Skin Cancer in Canada: Current and Projected. Final Report. Canadian Partnership Against Cancer, Toronto, 2010: 1-11.

21. Australian Institute of Health and Welfare and Australasian Association of Cancer Registries 2010. Cancer in Australia: an overview, 2010. Cancer series no. 60. Cat. no. CAN 56. AIHW, Canberra, 2010: 102.

22. Cancer Incidence in Five Continents [Internet]. Genf: World Health Organisation [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://ci5.iarc.fr

23. GLOBOCAN 2008 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://globocan.iarc.fr

24. Népesség, népmozgalom (1941-) [Internet]. Budapest: Központi Statisztikai Hivatal [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnt001b.html

25. Gaudi I, Kásler M. (2002) A rosszindulatú daganatos halálozás változása 1975 és 2001 között Magyarországon. Magy Onkol, 46(4): 291-5.

26. Chang YM, Barrett JH, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, Berwick M, Bracci PM, Elwood JM, Ernstoff MS, Gallagher RP, Green AC, Gruis NA, Holly EA, Ingvar C, Kanetsky PA, Karagas MR, Lee TK, Le Marchand L, Mackie RM, Olsson H, Østerlind A, Rebbeck TR, Sasieni P, Siskind V, Swerdlow AJ, Titus-Ernstoff L, Zens MS, Newton-Bishop JA. (2009) Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. Int J Epidemiol, 38(3): 814-30.

27. Liszkay G. (2011) Klímaváltozás és bőrdaganatok. Magy Tudomány, 172(2): 147-53.

28. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. (2010) Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. Int J Cancer, 127(10): 2430-45.

29. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. (2010) Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 19(1): 65-73.

30. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer, 41(1): 28-44.

31. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. (2003) The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. Arch Dermatol, 139(3): 282-8.

32. Coups EJ, Geller AC, Weinstock MA, Heckman CJ, Manne SL. (2010) Prevalence and correlates of skin cancer screening among middle-aged and older white adults in the United States. Am J Med, 123(5): 439-45.

33. Geller AC, Halpern AC. (2013) The ever-evolving landscape for detection of early melanoma: challenges and promises. J Invest Dermatol, 133(3): 583-5.

34. Somlai B, Hársing J, Bottlik Gy, Remport Á, Török Sz, Földes K, Perner F, Kárpáti S. (2009) Melanoma előfordulása vesetranszplantált betegeken. Bőr Vener Szemle, 85(3): 131-5.

35. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, Ono T, Albertson DG, Pinkel D, Bastian BC. (2003) Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J Natl Cancer Inst, 95(24): 1878-90.

36. Omholt K, Grafstrom E, Kanter-Lewensohn L, Hansson J, Ragnarsson-Olding BK. (2011) KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. Clin Cancer Res, 17(12): 3933-42.

37. Ward KA, Lazovich D, Hordinsky MK (2012) Germline melanoma susceptibility and prognostic genes: a review of the literature. J Am Acad Dermatol, 67(5): 1055-67.

38. Read J (2013) Recent advances in cutaneous melanoma: towards a molecular model and targeted treatment. Australas J Dermatol, 54(3): 163-72.

39. Balch CM, Gerschenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol, 36: 6199-6206.

40. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz, A, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM, European Dermatology Forum, European Association of Dermato-Oncology, European Organization of Research and Treatment of Cancer. (2010) Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer, 46(2): 270-83.

41. Kalialis LV, Drzewiecki KT, Klyver H. (2009) Spontaneous regression of metastases from melanoma: review of the literature. Melanoma Res, 19: 275-82.

42. Tejera-Vaquerizo A, Nagore E, Herrera-Acosta E, Martorell-Calatayud A, Martín-Cuevas P, Traves V, Herrera-Ceballos E. (2012) Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. Arch Dermatol, 148(5): 577-84.

43. Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L, Garrido I, Lauwers F, Lopez R, Rochaix P, Chevreau C, Payoux P, Viraben R, Paul C, Meyer N. (2010) Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. Br J Dermatol, 162(4): 830-4.

44. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ; MSLT Group. (2006) Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med, 355(13): 1307-17.

45. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM, European Dermatology Forum; European Association of Dermato-Oncology, European Organization of Research and Treatment of Cancer. (2012) Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2012. Eur J Cancer, 48(15): 2375-90.

46. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. A melanoma malignum

ellátásáról. [Internet]. Budapest: Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztes/onkol-melanoma-pdf

47. Somlai B. (2003) A melanoma áttétképzésének klinikai jellemzôi. Magy Onkol, 47: 85-88.

48. Leiter U, Marghoob AA, Lasithiotakis K, Eigentler TK, Meier F, Meisner C, Garbe C. (2009) Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. Melanoma Res, 19(1): 50-7.

49. Moreno Nogueira JA, Valero Arbizu M, Pérez Temprano R. (2013) Adjuvant treatment of melanoma. ISRN Dermatology, 2013: 545631.

50. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. (2010) Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 102(7): 493-501.

51. Busse A, Rapion J, Fusi A, Suciu S, Nonnenmacher A, Santinami M, Kruit WH, Testori A, Punt CJ, Dalgleish AG, Spatz A, Eggermont AM, Keilholz U. (2013) Analysis of surrogate gene expression markers in peripheral blood of melanoma patients to predict treatment outcome of adjuvant pegylated interferon alpha 2b (EORTC 18991 side study). Cancer Immunol Immunother, 62(7): 1223-33

52. Schadendorf D, Vaubel J, Livingstone E, Zimmer L. (2012) Advances and perspectives in immunotherapy of melanoma. Ann Oncol, 23(Suppl10): 104-8.

53. Clark JM, Kelley B, Titze J, Fung H, Maciejewski J, Nathan S, Rich E, Basu S, Kaufman HL. (2013) Clinical and safety profile of high-dose interleukin-2 treatment in elderly patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. Oncology, 84(2): 123-6.

54. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, Abrams J, Sznol M, Parkinson D, Hawkins M, Paradise C, Kunkel L, Rosenberg SA. (1999) High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol, 17(7): 2105-16.

55. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, Pavlick AC, DeConti R, Hersh EM, Hersey P, Kirkwood JM, Haluska FG, Oblimersen Melanoma Study Group. (2006) Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol, 24(29): 4738-45.

56. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB, Ernstoff M. (2011) Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. Ann Oncol, 22(4): 787-93.

57. Patel PM, Suciu S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, Trefzer U, Punt CJ, Dummer R, Davidson N, Becker J, Conry R, Thompson JA, Hwu WJ, Engelen K, Agarwala SS, Keilholz U, Eggermont AM, Spatz A, EORTC Melanoma Group. (2011) Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur J Cancer, 47(10): 1476-83.

58. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N. (2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol, 18(1): 158-66.

59. Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, Tilgen W, Bui BN, Guillot B, Ulrich J, Bourdin S, Mousseau M, Cupissol D, Bonneterre ME, De Gislain C, Bensadoun RJ, Clavel M. (2003) A prospective randomized multicentre

phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. Melanoma Res, 13(1): 97-103.

60. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. (2000) Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res, 19(1): 21-34.

61. Testori A, Intelisano A, Verrecchia F, Menicanti C, Tosti G, Grassi E, Pari C, Pennacchioli E. (2012) Alternatives for the treatment of local advanced disease: electrochemotherapy, limb perfusion, limb infusion, intralesional IL2. What is the role? Dermatol Ther, 25(5): 443-51.

62. Coleman A, Augustine CK, Beasley G, Sanders G, Tyler D. (2009) Optimizing regional infusion treatment strategies for melanoma of the extremities. Expert Rev Anticancer Ther, 9(11): 1599-609.

63. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie T Jr, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbé C. (2010) Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol, 11(2): 155-64.

64. Culos KA, Cuellar S. (2013) Novel targets in the treatment of advanced melanoma: new first-line treatment options. Ann Pharmacother, 47(4): 519-26.

65. Shaw HM, Nathan PD. (2013) Vemurafenib in melanoma. Expert Rev Anticancer Ther, 13(5): 513-22.

66. Jang S, Atkins MB. (2013) Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? Lancet Oncol, 14(2): e60-9.

67. McCain J. (2013) The MAPK (ERK) Pathway. Investigational Combinations for the

Treatment Of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. P T, 38(2): 96-8.

68. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, Thomas M, Vagner S, Favre M, Tomasic G, Wechsler J, Lacroix L, Robert C. (2013) Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. Ann Oncol, 24(6): 1691-7.

69. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zambon A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kockx M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielowski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R. (2012) RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcionomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med, 366: 207-15.

70. Chapman PB, Metz D, Sepulveda A, Uehara T, Rustgi A, Nathanson KL. (2012) Development of colonic adenomas and gastric polyps in BRAF mutant melanoma patients treated with vemurafenib. Pigment Cell Melanoma Res, 25: 847.

71. Callahan MK, Rampal R, Harding JJ, Klimek VM, Chung YR, Merghoub T, Wolchok JD, Solit DB, Rosen N, Abdel-Wahab O, Levine RL, Chapman PB. (2012) Progression of Ras-mutant leukaemia during RAF inhibitor treatment. N Engl J Med, 367(24): 2316-21.

72. Smalley KS, Sondak VK. (2013) Skin cancer: Targeted therapy for melanoma: is double hitting a home run? Nat Rev Clin Oncol, 10(1): 5-6.

73. Vultur A, Villanueva J, Krepler C, Rajan G, Chen Q, Xiao M. (2013) MEK inhibition affects STAT3 signaling and invasion in human melanoma cell lines. Oncogene, doi: 10.1038/onc.2013.131.

74. Salas Fragomeni RA, Chung HW, Landesman Y, Senapedis W, Saint-Martin JR, Tsao H, Flaherty KT, Shacham S, Kauffman M, Cusack JC. (2013) CRM1 and BRAF inhibition synergize and induce tumor regression in BRAF mutant melanoma. Mol Cancer Ther, 12(7): 1171-9.

75. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB.. (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 380(9839): 358-65.

76. Gibney GT, Zager JS. (2013) Clinical development of dabrafenib in BRAF mutant melanoma and other malignancies. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 9(7): 893-9

77. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D; METRIC Study Group. (2012) Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med, 367(2): 107-14.

78. Corrie PG, Basu B, Zaki KA. (2010) Targeting angiogenesis in melanoma: prospects for the future. Ther Adv Med Oncol, 2(6): 367-380.

79. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. (2011) KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA, 305(22): 2327-34.

80. Slingluff CL Jr, Petroni GR, Molhoek KR, Brautigan DL, Chianese-Bullock KA, Shada AL, Smolkin ME, Olson WC, Gaucher A, Chase CM, Grosh WW, Weiss GR, Wagenseller AG, Olszanski AJ, Martin L, Shea SM, Erdag G, Ram P, Gershenwald JE,

Weber MJ. (2013) Clinical activity and safety of combination therapy with temsirolimus and bevacizumab for advanced melanoma: A Phase II trial (CTEP 7190/ Mel47). Clin Cancer Res, 19(13): 3611-20.

81. Xie X, White EP, Mehnert JM. (2013) Coordinate autophagy and mTOR pathway inhibition enhances cell death in melanoma. PLoS One, 8(1): e55096.

82. Menaa F. (2013) Latest approved therapies for metastatic melanoma: what comes next? J Skin Cancer, 2013: 735282.

83. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. (2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med, 366(26): 2443-54.

84. Ribas A. (2012) Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med, 366(26): 2517-9.

85. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME Wunderlich JR, Nahvi AV, Helman LJ, Mackall CL, Kammula US, Hughes MS, Restifo NP, Raffeld M, Lee CC, Levy CL, Li YF, El-Gamil M, Schwarz SL, Laurencot C, Rosenberg SA., (2011) Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. J Clin Oncol, 29(7): 917-24.

86. Lee B, Mukhi N, Liu D. (2012) Current management and novel agents for malignant melanoma. J Hematol Oncol, 5: 3.

87. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood

JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. (2001) Final version of the American Joint Committee on caner staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol, 19: 3635-3648.

88. Gimotty PA, Botbyl J, Soong SJ, Guerry D. (2005) A Population-Based Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. J Clin Oncol, 23(31): 8065-75.

89. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. (2012) Cancer treatment and survivorship statistics. CA Cancer J Clin, 62(4): 220-41.

90. Bonerandi JJ, Grob JJ, Cnudde N, Enel P, Gouvernet J. (1992) Campaign of early detection of melanoma in the Provence-Alpes-Côte-d'Azur area 1989. Lessons of an experience. Ann Dermatol Venerol, 119(2): 105-9.

91. Criscione VD, Weinstock MA. (2010) Melanoma Thickness Trends in the United States, 1988-2006. J Invest Dermatol, 130(3): 793-7.

92. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, Volkmer B, Breitbart E. (2012) Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. Cancer, 118(21): 5395-402.

93. ACIM Books 2012. Melanoma of the skin. [Internet]. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.aihw.gov.au/acim-books/

94. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) and Australasian Association of Cancer Registries (AACR) 2001. Cancer survival in Australia, 2001. Part 1: National summary statistics. AIHW cat. no. CAN 13. AIHW, Canberra, 2001: 42-45.

95. Shih ST, Carter R, Sinclair C, Mihalopoulos C, Vos T. (2009) Economic evaluation of skin cancer prevention in Australia. Prev Med, 49(5): 449-53.

96. Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. (2008) Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. Acta Derm Venereol, 88(5): 467-73.

97. Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa Mde P, Duarte EM. (2009) An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo – Brazil. An Bras Dermatol, 84(3): 237-43.

98. Seidler AM, Pennie ML, Veledar E, Culler SD, Chen SC. (2010) Economic burden of melanoma in the elderly population: population-based analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) - Medicare data. Arch Dermatol, 146(3): 249-56.

99. Cashin RP, Lui P, Machado M, Hemels ME, Corey-Lisle PK, Einarson TR. (2008) Advanced cutaneous malignant melanoma: a systematic review of economic and quality-of-life studies. Value Health, 11(2): 259-71.

100. Girgis A, Clarke P, Burton RC, Sanson-Fisher RW. (1996) Screening for melanoma by primary health care physicians: a cost-effectiveness analysis. J Med Screen, 3(1): 47-53.

101. Losina E, Walensky RP, Geller A, Beddingfield FC 3rd, Wolf LL, Gilchrest BA, Freedberg KA. (2007) Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. Arch Dermatol, 143(1): 21-8.

102. SunSmart [Internet]. Carlton: SunSmart Victoria [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.sunsmart.com.au/default.asp

103. SunWise [Internet]. Washington DC: United States Environmental Protection Agency [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.epa.gov/sunwise/index.html

104. Paul C, Tzelepis F, Walsh RA, Girgis A, King L, McKenzie J. (2003) Has the investment in public cancer education delivered observable changes in knowledge over the past 10 years? Cancer, 97(12): 2931-9.

105. Tatoo Campaign [Internet]. Alexandria: NSW Government, Cancer Institute NSW [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.cancerinstitute.org.au/prevention-and-early-detection/public-education-campaigns/skin-cancer-prevention/tattoo

106. Regulatory Impact Statement. Radiation Protection Standard. Occupational Exposure to Ultraviolet Radiation. [Internet]. Melbourne: Australian Government, Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.arpansa.gov.au/pubs/rps/rps12_risfinal.pdf

107. National Skin Cancer Awareness Campaign [Internet]. Canberra: Australian Government, Department of Health and Ageing [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.skincancer.gov.au/

108. Melanoma Information Campaign [Internet]. Alexandria: NSW Government, Cancer Institute NSW [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.cancerinstitute.org.au/cancer_inst/campaigns/melanoma.html

109. Dark Side of Tanning [Internet]. Alexandria: NSW Government, Cancer Institute NSW [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.darksideoftanning.com.au/

110. Wes Bonny Testimonial [Internet]. Alexandria: NSW Government, Cancer Institute NSW [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható:

http://www.cancerinstitute.org.au/prevention-and-early-detection/public-education-campaigns/skin-cancer-prevention/wes-bonny-testimonial

111. Marks R. (2004) Campaigning for melanoma prevention: a model for a health education program. J Eur Acad Dermatol Venereol, 18(1): 44-7.

112. Sinclair C, Foley P. (2009) Skin cancer prevention in Australia. Br J Dermatol, 161(Suppl3): 116-23.

113. Malignant Melanoma [Internet]. London: Cancer Research UK [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://publications.cancerresearchuk.org/cancertype/melanoma

114. Skin cancer prevention: information, resources and environmental changes (PH32) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://guidance.nice.org.uk/PH32

115. GenoMel the Melanoma Gernetcs Consortium [Internet]. Leeds: University of Leeds [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható:www.genomel.org

116. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. (2001) Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: A systematic review of epidemiologic studies. Cancer Causes Control, 12: 69-82.

117. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. (2012) Behavioral counseling to prevent skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 157(1): 59-65.

118. Newton Bishop JA. (1997) Teaching children about skin cancer: the draw-and-write technique as an evalution tool. Pediatr Dermatol, 1 4(1): 6-12.

119. Newton Bishop JA, Collins M, Hughes BR, Altman DG, Bergman W, Breitbart EW, de Stavola B, Elvers H, Gylling F, Koopman M, Marks R, Martin M, Martin M, Murphy G, Osterlind A, Wetton N. (1997) What do children aged 5 to 11 years old know about the sun and skin cancer? The practical difficulties of international collaborative research when analysis of language is involved. Melanoma Res, 7(5): 428-35.

120. McWhirter JM, Collins M, Bryant I, Wetton NM, Newton Bishop JA. (2000) Evaluating 'Safe in the Sun', a curriculum programme for primary schools. Health Educ Res, 15(2): 203-17.

121. Incidence of melanoma in people aged under 55 years. Fact sheet No. 4.2., May 2007, CODE: RPG4_UVrd_E1 [Internet]. Bonn: World Health Organisation, European Environment and Health Information System. [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/97443/4.2.pdf

122. Incidence of melanoma in people aged under 55 years. Fact Sheet No. 4.2., December 2009, CODE: RPG4_UVrd_E1 [Internet]. Bonn: World Health Organisation, European Environment and Health Information System [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható:
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/97029/4.2.-Incidence-of-melanoma-EDITED_layouted.pdf

123. 8th World Congress of Melanoma [Internet]. Hamburg: Melanoma 2013 [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható:
http://www.worldmelanoma2013.com/Congress-Program.296.0.html

124. INTERSUN Programme [Internet]. Genf: World Health Organisation [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.who.int/uv/intersunprogramme/en/

125. Szűréssel az Életért Program [Internet]. Budapest: Magyar Kormány, Egészségügyi Minisztérium [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://szep.freeblog.hu/

126. Euromelanoma [Internet]. Brüsszel: Euromelanoma [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.euromelanoma.org/

127. Euromelanoma [Internet]. Debrecen: Magyar Dermatológiai Társulat [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható: http://www.melanomanap.hu/

128. Biztonságos Napozás [Internet]. Budapest: Napsugárzásvédelmi Tudományos Testület, Magyar Vöröskereszt, Magyar Tudományos Akadémia [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható:
http://www.napsugarzas.hu, http://www.napsugarzas.hu/_index.htm

129. Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja 2010-2010 [Internet]. Budapest: Nemzeti Fejlesztési Ügynökség [megnézve: 2013.06.26.]. Megtalálható:
http://www.egeszsegprogram.eu/index.php?page=1

130. Tucker SB, Key MM. Occupational skin disease. In: Rom WM (szerk.), Environmental and occupation medicine. 2nd ed. Little, Brown and Co, Boston, 1992; 511-60.

131. Hymes SR, Strom EA, Fife C. (2006) Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. J Am Acad Dermatol, 54(1): 28-46.

132. Link EM, Flanagan K, Michalowski AS, Blower PJ. (1999) Low- doses of ionising radiation induce melanoma metastases and trig- ger the immune system—adrenal axis feedback loop. Eur J Cancer, 35: 1526-33.

133. Lei U, Masmas TN, Frentz G. (2001) Occupational non-melanoma skin cancer. Acta Derm Venereol, 81: 415-7.

134. Gawkrodger DJ. (2004) Occupational skin cancers. Occup Med, 54: 458-63.

135. Austin DF, Reynolds PJ, Snyder MA, Biggs MW, Stubbs HA. (1981) Malignant melanoma among employees of Lawrence Livermore National Laboratory. Lancet, 2: 712-6.

136. Acquavella JF, Wilkinson GS, Tietjen GL, Key CR, Voelz GL. (1982) Malignant melanoma incidence at the Los Alamos National Laboratory. Lancet, 319: 883-4.

137. Acquavella JF, Wilkinson GS, Tietjen GL, Key CR, Stebbings JH, Voelz GL. (1983) A melanoma case-control study at the Los Alamos National Laboratory. Health Phys, 45: 587-92.

138. Johnson CJ. (1984) Cancer incidence in an area of radioactive fallout downwind from the Nevada Test Site. JAMA, 251: 230-6.

139. Smith PG, Douglas AJ. (1986) Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. Br Med J, 293: 845-54.

140. Kendall GM, Muirhead CR, MacGibbon BH, O'Hagan JA, Conquest AJ, Goodill AA, Butland BK, Fell TP, Jackson DA, Webb MA. (1992) Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National Registry for Radiation Workers. Br Med J, 304: 220-5.

141. Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser C, Beral V, Smith P. (1994) Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. Radiat Res, 138:224-38.

142. Austin DF, Reynolds P. (1997) Investigation of an excess of mel- anoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. Am J Epidemiol, 145: 524-31.

143. Moore DH 2nd, Patterson HW, Hatch F, Discher D, Schneider JS, Bennett D, Mendelsohn ML. (1997) Case-controll study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. Am J Ind Med, 32: 377-91.

144. Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JE, Jiang H, Krewski D, Fair ME, Band PR, Létourneau EG. (2001) First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. Am J Epidemiol, 153: 309-18.

145. Whorton MD, Moore ND, Seward JP, Noonan KA, Mendelsohn ML. (2004) Cancer incidence rates among Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) employees: 1974-1997. Am J Ind Med, 45: 24-33.

146. Zielinski JM, Gamer MJ, Krewski D, Ashmore JP, Band PR, Fair ME, Jiang H, Letourneau EG, Semenciw R, Sont WN. (2005) Decreases in occupational exposure to ionizing radiation among Canadian dental workers. J Can Dent Ass, 71: 29-33.

147. Telle-Lamberton M, Samson E, Caër S, Bergot D, Bard D, Bermann F, Gélas JM, Giraud JM, Hubert P, Metz-Flamant C, Néron MO, Quesne B, Tirmarche M, Hill C. (2007) External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. Occup Environ Med, 64: 694-700.

148. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Bernar J, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklöf M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib RR, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K. (2007) The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related

cancer risks. Radiat Res, 167: 396-416.

149. Gun RT, Parson J, Crouch P, Ryan P, Hiller JE. (2008) Mortality and cancer incidence of Australian participants in the British nuclear tests in Australia. Occup Environ Med, 65: 843-8.

150. Wagner RF Jr, Pellegrini JR, Delzell E. (1985) Decreased risk of subsequent primary noncutaneous malignancies among patients with primary cutaneous malignant melanoma. J Dermatol Surg Oncol, 11(11): 1097-1102.

151. Retsas S, Mohith A, Bell J, Horwood N, Alexander H. (2000) Melanoma and additional primary cancers. Melanoma Res, 10(2): 145-52.

152. Tucker MA, Boice JD Jr, Hoffman DA. (1985) Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Connecticut, 1935-82. Natl Cancer Inst Monogr, 68: 161-89.

153. Gutman M, Cnaan A, Inbar M, Shafir R, Chaitchik S, Rozin RR, Klausner JM. (1991) Are malignant melanoma patients at higher risk for a second cancer? Cancer, 68(3): 660-5.

154. Wassberg C, Thörn M, Yuen J, Ringborg U, Hakulinen T. (1996) Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma: a population-based study in Sweden. Br J Cancer, 73(2): 255-9.

155. Wassberg C, Thörn M, Yuen J, Hakulinen T, Ringborg U. (1999) Cancer risk in patients with earlier diagnosis of cutaneous melanoma in situ. Int J Cancer, 83(3): 314-7.

156. Crocetti E, Carli P. (2004) Risk of second primary cancers, other than melanoma, in an Italian population-based cohort of cutaneous malignant melanoma patients. Eur J Cancer Prev, 13(1): 33-7.

157. Cantwell MM, Murray LJ, Catney D, Donnelly D, Autier P, Boniol M, Fox C, Middleton RJ, Dolan OM, Gavin AT. (2009) Second primary cancers in patients with skin cancer: a population-based study in Northern Ireland. Br J Cancer, 100(1): 174-7.

158. Spanogle JP, Clarke CA, Aroner S, Swetter SM. (2010) Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: a population-based study. J Am Acad Dermatol, 62(5): 757-67.

159. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. (2010) Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. Arch Dermatol, 146(3): 26

160. Manganoni AM, Pavoni L, Farisoglio C, Sereni E, Chiudinelli M, Calzavara-Pinton P. (2012) Association between multiple cutaneous melanoma and other primary neoplasms. Clin Exp Dermatol, 37(8): 857-61.

161. Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC, Erler G. (1997) Incidence of invasive cancers following cutaneous malignant melanoma. Int J Cancer, 4;72(5): 776-9.

162. Freedman DM, Miller BA, Tucker MA. New malignancies following melanoma of skin, eye melanoma, and nonmelanoma eye cancer. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (szerk.), New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. National Cancer Institute, Bethesda MD, 2006: 339-62.

163. Bhatia S, Estrada-Batres L, Maryon T, Bogue M, Chu D. (1999) Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma. Cancer, 86(10): 2014-20.

164. Wolff J, Wollina U. (2000) Second malignancies in melanoma patients in Thuringia. J Eur Acad Dermatol Venerol, 14(6): 479-83.

165. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Wendtner CM, Plewig G, Volkenandt M. (2001) Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. Br J Dermatol, 145(6): 981-5.

166. Balamurugan A, Rees JR, Kosary C, Rim SH, Li J, Stewart SL. (2011) Subsequent primary cancers among men and women with in situ and invasive melanoma of the skin. J Am Acad Dermatol, 65(5Suppl1): 69-77.

167. Crocetti E, Guzzinati S, Paci E, Falcini F, Zanetti R, Vercelli M, Rashid I, De Lisi V, Russo A, Vitarelli S, Ferretti S, Mangone L, Cesaraccio R, Tumino R, Pannozzo F. (2008) The risk of developing a second, different, cancer among 14 560 survivors of malignant cutaneous melanoma: a study by AIRTUM (the Italian Network of Cancer Registries). Melanoma Res, 18: 230-4.

168. Swerdlow AJ, Storm HH, Sasieni PD. (1995) Risks of second primary malignancy in patients with cutaneous and ocular melanoma in Denmark, 1943-1989. Int J Cancer, 61(6): 773-9.

169. Kroumpouzos G, Konstadoulakis MM, Cabral H, Karakousis CP. (2000) Risk of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma in Persons with Prior Cutaneous Melanoma. Dermatol Surg, 26(6): 547-50.

170. Goggins WB, Finkelstein DM, Tsao H. (2001) Evidence for an association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin lymphoma. Cancer, 91(4): 874-80.

171. Lens MB, Newton Bishop JA. (2005) An association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of published data with a review. Ann Oncol, 16(3): 460-5.

172. Wu YH, Kim GH, Wagner JD, Hood AF, Chuang TY. (2006) The association between malignant melanoma and noncutaneous malignancies. Int J Dermatol, 45(5): 529-34.

173. Dunbar SF, Marks LB, Sober AJ, Rosenberg A, Suit HD. (1994) Connective tissue tumors in patients with cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol, 31(2 Pt 1): 216-9.

174. Osterlind A, Olsen JH, Lynge E, Ewertz M. (1985) Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Denmark, 1943-80. Natl Cancer Inst Monogr, 68: 361-88.

175. Riou JP, Ariyan S, Brandow KR, Fielding LP. (1995) The association between melanoma, lymphoma, and other primary neoplasms. Arch Surg, 130(10): 1056-61.

176. International Classification of Diseases [Internet]. Genf: World Heath Organisation [megnézve: 2013.06.26.].
Megtalálható: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C43.0

177. International Classification of Diseases [Internet]. Genf: World Heath Organisation [megnézve: 2013.06.26.].
http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/D03

178. Rothman KJ, Boice JD. Epidemiologic analysis with a programmable calculator (NIH publication 79-1649). US Government Printing Office, Washington DC, 1979.

179. Pearson K. (1900) On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. Philos Mag, 50: 157-75.

180. Yates F. (1934) Contingency table involving small numbers and the 418 $\chi 2$ test. Suppl R J Stat Soc, 1:217-35.

181. Park SL, Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Zhang ZF, Setiawan VW. (2012) Risk factors for malignant melanoma in white and non-white/non-African American populations: the multiethnic cohort. Cancer Prev Res

(Phila). 5(3): 423-34.

182. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. (2008) Epidemiologic support for melanoma heterogeneity using the surveillance, epidemiology, and end results program. J Invest Dermatol, 128(5): 1340-2.

183. Troyanova P, Valerianova Z, Danon S. (2000) Clinical stages of cutaneous malignant melanoma in Bulgaria. Neoplasm, 47: 257-60.

174. Garbe C, Leiter U (2009) Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol, 27:3-9.

185. Baumert J, Schmidt M, Giehl KA, Volkenandt M, Plewig G, Wendtner C, Schmid-Wendtner MH. (2009) Time trends in tumour thickness vary in subgroups: analysis of 6475 patients by age, tumour site and melanoma subtype. Melanoma Res, 19: 24-30.

186. Downing A, Newton Bishop JA, Forman D. (2006) Recent trends in cutaneous malignant melanoma in the Yorkshire region of England; incidence, mortality and survival in relation to stage of disease, 1993-2003. Br J Cancer, 95: 91-5.

187. Bono A, Tolomio E, Bartoli C, Carbone A, Tomatis S, Zurrida S, Santinami M. (2008) Metamorphosis of melanoma. Trends in size and thickness of cutaneous melanoma over one decade at the Istituto Nazionale Tumori, Milan.Tumori, 94: 11-3.

188. Forsea AM, Del MarmolV, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. (2012) Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. Br J Dermatol, 167(5): 1124-30.

189. Balatoni T, Liszkay G, Miklós Z, Kásler M. (2011) A melanoma malignum epidemiológiája (Klinikai tapasztalatok az Országos Onkológiai Intézetben). Orv Hetil, 152(25): 1000-6.

190. de Vries E, Bray FI, Eggermont AM, Coebergh JW, European Network of Cancer Registries. (2004) Monitoring stage-specific trends in melanoma incidence across Europe reveals the need for more complete information on diagnostic characteristics. Eur J Cancer Prev, 13: 387-95.

191. Forsea AM. (2012) The battle against skin cancer. Skin Cancer Found J, 30, 67-9.

192. Tóth-Molnár E, Hammer H. (2005) Második primer malignus daganat előfordulása ocularis melanomás betegek között. Magy Onkol, 49(1): 27-30.

193. Bertrand KA, Chang ET, Abel GA, Zhang SM, Spiegelman D, Qureshi AA. (2011) Sunlight exposure, vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Nurses' Health Study. Cancer Causes Control, 22(12): 1731-41.

194. Grant WB. (2012) Ultraviolet exposure and non-Hodgkin's lymphoma: beneficial and adverse effects? Cancer Causes Control, 23(4): 653-5.

195. Grant WB. (2013) Update on Evidence that Support a Role of Solar Ultraviolet-B Irradiance in Reducing Cancer Risk. Anticancer Agents Med Chem, 13(1): 140-6.

196. Crocetti E, Guzzinati S, Paci E, Falcini F, Zanetti R, Vercelli M, Rashid I, De Lisi V, Russo A, Vitarelli S, Ferretti S, Mangone L, Cesaraccio R, Tumino R, Pannozzo F. (2008) The risk of developing a second, different, cancer among 14 560 survivors of malignant cutaneous melanoma: a study by AIRTUM (the Italian Network of Cancer Registries). Melanoma Res, 18(3): 230-4.

197. Cokkinides VE, Geller AC, Jemal A. (2012) Trends in melanoma mortality among non-Hispanic whites by educational attainment, 1993-2007. Arch Dermatol, 148(5): 587-91.

198. Di Cesare M, Khang YH, Asaria P, Blakely T, Cowan MJ, Farzadfar F, Guerrero R, Ikeda N, Kyobutungi C, Msyamboza KP, Oum S, Lynch JW, Marmot MG, Ezzati M;

Lancet NCD Action Group. (2013) Inequalities in non-communicable diseases and effective responses. Lancet, 381(9866): 585-97.

199. Grant WB. (2008) Solar ultraviolet irradiance and cancer incidence and mortality. Adv Exp Med Biol, 624:16-30.

200. Grant WB, Boucher BJ. (2009) Current impediments to acceptance of the ultraviolet-B-vitamin D-cancer hypothesis. Anticancer Res, 29(9): 3597-604.

201. Grant WB. (2009) How strong is the evidence that solar ultraviolet B and vitamin D reduce the risk of cancer? An examination using Hill's criteria for causality. Dermatoendocrinol, 1(1): 17-24.

202. Mehta RG, Peng X, Alimirah F, Murillo G, Mehta R. (2013) Vitamin D and breast cancer: Emerging concepts. Cancer Lett, 334: 95-100.

203. Pappo AS, Armstrong GT, Liu W, Srivastava DK, McDonald A, Leisenring WM, Hammond S, Stovall M, Neglia JP, Robison LL. (2013) Melanoma as a subsequent neoplasm in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. Pediatr Blood Cancer, 60(3): 461-6.

204. Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, Kelly J, Lancashire ER, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Jenkinson HC, Hawkins MM, British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group. (2011) Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. JAMA, 305(22): 2311-9.

205. Forsea AM, del Marmol V, Geller AC (2013) Priorities and challenges for skin cancer prevention in Europe: an expert survey. Melanoma Res, 23: 298-306

10 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1 Az értekezéshez kapcsolódó publikációk

1. Tóth V, Somlai B, Hatvani Z, Szakonyi J, Gaudi I, Kárpáti S. (2013) Melanoma Screening in a Hungarian Nuclear Power Plant. Pathol Oncol Res, 19(2): 323-8

2. Tóth V, Hatvani Zs, Somlai B, Hársing J, László JF, Kárpáti S. (2013) Risk of subsequent primary tumor development in melanoma patients. Pathol Oncol Res, 19(4): 805-10.

3. Tóth V, Somlai B, Hársing J, Hatvani Zs, Kárpáti S. (2013) Melanomás betegek stádium szerinti megoszlása egy hazai centrumban. Orv Hetil, 154(25): 969-76.

4. Hatvani Z, Brodszky V, Mazán M, Pintér D, Hársing J, Tóth V, Somlai B, Kárpáti S. (2014) Genotype analysis in Hungarian patients with multiple primary melanoma. Exp Dermatol. 23(5): 361-4.

10.2 Az értekezés témájától független publikációk

1. Tóth V. (2006) A bullosus pemphigoid belgyógyászati vonatkozásai. Családorvosi Fórum, 7(3): 72-6.

2. Tóth V, Marschalkó M, Hársing J, Kárpáti S. (2009) Szürke arcszín - argyria. Orv Hetil, 150(32): 1503-7.

3. Tóth V, Hornyák C, Kovács T, Tóth B, Várallyay G, Ostorházi E, Köles J, Bereczki D, Marschalkó M, Kárpáti S. (2011) Meningovascularis neurosyphilis miatti fiatalkori ischaemiás cerebrovascularis betegség. Orv Hetil, 152(19): 763-7.

4. Tóth V, Kárpáti S. (2011) Király Kálmán professzor úr születésének évfordulója emlékére. Bőr Vener Szemle, 87: 24-5.

5. Tóth B, Várkonyi V, Hársing J, Désaknai M, Tóth V, Kelemen Zs, Járay B, Kárpáti S. (2008) Morbus Queyrat. STD és Genitális Infektológia, 2(4): 174-7.

6. Otto I.Á, Tóth V. HIV infekció. In: Pónyai K, Kárpáti S. (szerk.), Bőrgyógyászat és Venerológia. Asszisztensi jegyzet. Digitalbooks, Budapest, 2011: 171-7.

7. Tóth V. A bőrfüggelékek betegségei. In: Pónyai K, Kárpáti S. (szerk.), Bőrgyógyászat és Venerológia. Asszisztensi jegyzet. Digitalbooks, Budapest, 2011: 251-63.

8. Tóth V, Becker K. A bőr daganatai. In: Pónyai K, Kárpáti S. (szerk.), Bőrgyógyászat és Venerológia. Asszisztensi jegyzet. Digitalbooks, Budapest, 2011: 264-91.

9. Tábi T, Szökő E, Mérey A, Tóth V, Mátyus P, Gyires K. (2013) Study on SSAO enzyme activity and anti-inflammatory effect of SSAO inhibitors in animal model of inflammation. J Neur Transm, 120(6): 963-7.

11 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet és tiszteletemet fejezem ki Kárpáti Sarolta professzor asszonynak, hogy lehetővé tette értekezésem megírását, támogatta és figyelemmel kísérte az ehhez szükséges vizsgálatok elvégzését. Köszönöm a cikkek publikálása terén nyújtott segítséget és hogy támogatásával végig a munka mellett állt.

Őszinte köszönettel tartozom Dr. Somlai Beáta docens asszonynak, akinek az osztályán rezidensként elkezdtem az orvosi munkát. Az Ő hatására kezdtem foglalkozni a melanoma problémakörével. Köszönöm értékes segítségét, bíztatását, tanítását, valamint a publikációk, az értekezés megírásában és korrekciójában nyújtott jelentős segítségét.

Köszönöm Dr. Marschalkó Márta egyetemi tanárnak a munkám során nyújtott önzetlen segítségét, értékes szakmai tanácsait.

Köszönetet mondok munkatársaimnak, Dr. Hársing Judit főorvos asszonynak és Dr. Bottlik Gyula főorvos úrnak, hogy a melanomák eltávolítása és hisztológiai vizsgálata után lehetőségem nyílt feldolgozni a bőrdaganatok szövettani adatait.

Köszönöm Dr. Berecz Margit főorvos asszonynak bíztatását, disszertációmmal kapcsolatos észrevételeit, értékes tanácsait.

Köszönöm PhD hallgató társamnak Dr. Hatvani Zsófiának az együtt végzett munkát.

A Paksi Atomerőmű dolgozóinak vizsgálatában számos jelenlegi és korábbi munkatársam vett részt, köszönetemet fejezem ki, hogy munkájuk nyomán lehetőségem nyílt a szűrés eredményeinek értékelése: Dr. Harmos Ferenc, Dr. Hidvégi Bernadett adjunktus asszony, Dr. Holló Péter docens úr, Dr. Kaszab Csilla, Dr. Kuzmanovszki Daniella, Dr. Losonczi Veronika, Dr. Lukács Andrea, Dr. Ottó Iringó Ágnes adjunktus asszony, Dr. Silló Pálma, Dr. Szilágyi Melinda, Dr. Újfaludy Adrienn, Dr. Wikonkál Norbert docens úr.

Ezen túl külön is köszönöm minden munkatársamnak a PhD munka során nyújtott segítségét, támogatását.

Várnainé Anek Ágnes számos alkalommal segített a demográfiai adatok összegzésében és az excel táblázatok adatainak értékelésében, nagyon köszönöm önzetlen, kedves segítségét.

Köszönöm Dr. László Jánosnak a statisztikai számításokban nyújtott fontos segítségét.

Köszönöm Dr. Battyáni Zita docens asszonynak, Dr. Bégány Ágnes docens asszonynak †, Dr. Liszkai Gabriella főorvos asszonynak, Dr. Ócsai Henriette főorvos asszonynak, Dr. Oláh Judit docens asszonynak, hogy rendelkezésemre bocsájtották a 2009. évi Euromelanoma Nap szűrés nem publikált eredményeit.

Végezetül köszönetemet fejezem ki családomnak, Édesanyámnak, Édesapámnak és Testvéremnek az egész munka során nyújtott segítségükért, támogatásukért. Értekezésemet Nekik ajánlom.

12 MELLÉKLET

Kérdőív a Paksi Atomerőmű dolgozóinak vizsgálatához

Bőrgyógyászati szűrővizsgálat

Beteg tölti ki:

---

1. Név:
2. Születési idő:
3. Lakcím:
4. Mennyi ideje dolgozik a Paksi Atomerőműnél?
5. Milyen veszélyeztetettségű a munkaköre?
6. Naponta hány órát tartózkodik a szabadban?
7. Hány alkalommal volt hólyagos napégése?
8. Jár-e rendszeresen szoláriumba? igen nem

   Ha igen, hány éve?

   Ha igen, milyen gyakran? évente havonta hetente heti többször
9. Kezelték-e valaha rosszindulatú bőrdaganat miatt? igen nem

   Ha igen, milyen típusú bőrdaganat miatt?

melanoma basalioma spinalioma egyéb rosszindulatú bőrdaganat nem tudom

10. Kezelték-e valaha nem bőrből kiinduló rosszindulatú daganat miatt? igen nem
11. Előfordult-e a családjában rosszindulatú bőrdaganat? igen nem

Vizsgáló orvos tölti ki

---

12. Bőrtípus: 1 2 3 4
13. Láthatók-e a bőrön a napfénykárosodás jelei? igen nem
14. Naevus pigmentosusok száma: kevesebb mint 10 10-20 több mint 20
15. Dysplasiás pigmentált naevusok száma: kevesebb mint 10 10-20 több mint 20
16. Vizsgálat során diagnosztizált rosszindulatú bőrdaganat típusa:

1. 2. 3. 4. 5.