

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Fényvédelem és fotodinámiás terápia, mint prevenció stratégiai értékelése magas  
bőrdaganat rizikójú populációban**

Dr. Gellén Emese

Témavezető: Dr. Emri Gabriella, PhD



**DEBRECENI EGYETEM**  
**Egészségtudományok Doktori Iskola**

**Debrecen, 2019**

**Fényvédelem és fotodinámiás terápia, mint prevenció stratégiák értékelése magas  
bőrdaganat rizikójú populációkban**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
az Egészségtudományok tudományágban

**Írta: Dr. Gellén Emese** általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája (Megelőző Orvostan és  
Népegészségtan programja) keretében

Témavezető: Dr. Emri Gabriella, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok: Dr. Szántó Antónia, PhD

Dr. Kinyó Ágnes, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem NK,  
Megelőző Orvostani Intézet 1. szemináriumi terem  
2019. október 31. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Wikonkál Norbert, az MTA doktora

Dr. Tarr Tünde, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Wikonkál Norbert, az MTA doktora

Dr. Tarr Tünde, PhD

Dr. Szántó Antónia, PhD

Dr. Kinyó Ágnes, PhD

Az értekezés védésének időpontja és helyszíne: Debreceni Egyetem ÁOK,  
Belgyógyászati Intézet A épület tanterem  
2019. október 31. 13:00 óra



## **1. Bevezetés**

A bőrdaganatok incidenciája mind a melanoma mind a nem pigmentsejtes bőrdaganatokat tekintve növekvő tendenciát mutat világszerte. Bizonyos rizikófaktorok fennállása, mint például a világos bőrtípus, krónikus napfény expozíció és immunszuppresszió (pl. szervtranszplantáció révén) fokozzák az egyén rizikóját a bőrtumorok kialakulása szempontjából.

### **1.1. Bőr keratinocita (nem pigmentsejtes) eredetű tumorok**

A basalsejtes (BCC) és a laphámsejtes carcinoma (SCC) a leggyakrabban előforduló nem pigmentsejtes daganatok a kaukázusi populációban. Míg az immunkompetens világosbőrű egyéneknél a BCC-k négyszer gyakoribbak, mint az SCC-k, a szervtranszplantáltak körében ez az arány megfordul és négyszer több SCC mint BCC kialakulása várható körülményekben. Kialakulásukban az UV sugárzás mellett az ionizáló sugárzás, arzén expozíció, humán papilloma vírus, immunszuppresszív gyógyszerek pl. azathioprin, cyclosporin A, tacrolimus, és genetikai hajlam is szerepet játszik.

A BCC esetén az intermittáló napfény-sugárzásnak, az SCC-nél a kumulatív UV expozíciónak tulajdonítanak központi szerepet. Bár a BCC-k szinte soha nem adnak áttétet, lokálisan viszont invazívan terjednek, porcot, csontot is destruálhatnak.

A SCC-k precancerosisai az aktinikus keratosisok (AK), melyek leggyakrabban krónikus napfényexpozíció hatására jelennek meg gyakran multiplex formában. Háttérben a mező carcinogenesis áll, melynek révén a már kialakult SCC-k, AK-k mint a jéghegy csúcsai láthatóak, azonban a körülöttük lévő még épnek tűnő bőr keratinocytái is tartalmazhatnak bizonyos fokú DNS károsodást, amely által malignus folyamat elindulására lehet számítani a későbbiekben.

Az AK és SCC pathogenesisében az UV-indukálta DNS károsodás mellett az UV-indukálta immunszuppresszió és gyulladásnak is jelentős szerepe van.

### **1.2. Aktinikus keratosis és laphámsejtes carcinoma immun profilja**

A krónikus gyulladás szerepét az AK és SCC kialakulásában döntően HPV16 egér modelleken tanulmányozták. A humán vizsgálatok száma limitált, melyben az AK-k és SCC-k immunsejtes összetételét vizsgálták. Ezekben nagyrészt a fénykárosodott bőr és intraepidermális carcinomában lévő immun infiltrátumot hasonlították össze az AK-ban és SCC-ben lévővel.

Egy korábbi tanulmányban a Langerhans sejtek (LC) mennyisége SCC irányába történő progresszió során csökkent. A T sejteket illetően, humán vizsgálatokban a CD3<sup>+</sup> T sejtek a

legnagyobb számban AK-ban és IEC-ben voltak jelen. SCC-kben magasabb volt a CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T sejtek aránya, feltételezést adva, hogy a CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> arány diagnosztikus segítség lehet az SCC irányába való progresszió jelzésében. Egy másik vizsgálatban viszont a CD8<sup>+</sup> T sejtek száma volt magasabb SCC-ben és alacsonyabb AK-ban.

Összességében elmondható, hogy immun aktivációra és immunszuppresszióra utaló elemek is megfigyelhetőek voltak az AK-k immun infiltrátumában a korábbi tanulmányokban. Az utóbbiak elősegítették az SCC irányába való progressziót.

### **1.3. Magas rizikójú populációk**

Szervtranszplantált betegeknél a bőrtumorok kialakulásának rizikója többszörösére emelkedett az immunkompetens populációhoz képest. Elsődleges rizikófaktorok a világos bőrtípus, magas kumulatív napfény expozíció, idősebb életkor transzplantációkor, erőteljesebb és hosszabb immunszuppresszió. A bőrtumorok kialakulásához hozzájárulnak még a szervtranszplantáció során és azt követően alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerek, a transzplantáció típusa (szív/tüdő>vese>máj) és az azóta eltelt idő, a beteg bőrtípusa (Fitzpatrick I, II. bőrtípus), a transzplantáció előtti napfény expozíció mértéke, p53 génmutációk jelenléte és az alacsonyabb CD4 sejtszám.

Az SCC-k és BCC-k mellett az SCC precancerosisai, az AK-k is gyakrabban fordulnak elő cornu cutaneum és keratoacanthomák mellett transzplantált betegek körében. Gyakran multiplex megjelenésűek és döntően a napfénynek kitett bőrterületeken, azaz a fej-nyaki régióban, kézhátakon, alkarok feszítő felszínén és a mellkas elülső részén a ruhakivágásnak megfelelően jelennek meg. Gyakran agresszívebben viselkednek, és gyakrabban képeznek áttétet.

A multiplex aktinikus keratosisal rendelkező betegek általában idősebbek, I., II. bőrtípussal rendelkeznek és anamnézisében szerepel a munkájuk vagy kerti munka kapcsán a szabadban eltöltött jelentősebb idő. A krónikus fénykárosodást jelezve, az előzőleg említett lokalizációkban AK-k jelennek meg a hosszú időn át fennálló UV expozíció hatására.

### **1.4. Prevenációs stratégiák**

#### **1.4.1. Szervtranszplantált betegek: fényvédelem, immunszuppresszió módosítás, kemoprevenció**

Az mTOR (mammalian target of rapamycin) -inhibitorok (sirolimus, everolimus) egy újabb gyógyszer csoportot képeznek, melyek késleltetik újabb bőrtumorok kialakulását, illetve

akadályozzák a meglévő tumorok progresszióját. Bőrtumorok kialakulása szempontjából nagy rizikójú betegek, illetve akiknek volt már korábban bőrtumor eltávolítása, a calcineurin inhibitor helyett mTOR gátlóra való átállítás javasolt. Évente több NMSC megjelenése esetén szóba jön szisztémás retinoid beállítása is. Emellett a definitív tumorok sebészeti ellátása és mező terápiák alkalmazása szükségesek a mező carcinogenesis hatékony kezelése céljából. Mindazonáltal legalább 50 faktoros (SPF50) fényvédő alkalmazására is bátorítani kell a betegeket. A primer és szekunder prevenció részeként nagyon fontos a betegek figyelmének felhívása a fokozott bőrdaganat kockázatra, emellett a betegek oktatása a megfelelő fényvédelmi és napozási szokásokra és rendszeres önvizsgálatra. Az évenkénti bőrgyógyászati vizsgálatok számát a beteg rizikófaktorainak függvényében kell meghatározni.

Sajnálatos módon standardizált oktatási anyagok a szervtranszplantáltak részére nem állnak rendelkezésre. Az elmúlt években sok publikáció született a különböző oktatási módszerek eredményességéről. Ezen vizsgálatokban több-kevesebb sikerről számoltak be a fényvédelmi módszerek alkalmazását illetően a betegek részéről, mely sajnos az oktatást követően sem javult teljes mértékben. Nincs olyan publikáció, amelyben már a transzplantáció előtt felmérték a betegek fényvédelmi szokásait, majd pedig oktatásban is részesítették őket.

#### **1.4.2. AK-k kezelése, mező terápia**

Mező terápiák, mint a fotodinámiás terápia (PDT) révén a krónikus fénykárosodott bőrterületek hatékonyan kezelhetők.

##### **1.4.2.1. Fotodinámiás terápia (PDT)**

A PDT révén elsősorban a gyorsan osztódó praemalignus és malignus sejtek apoptosisa és necrosisa váltható ki a vaszkulátúra destrukciója és a veleszületett és szerzett immunválasz aktiválása és gyulladás indukciója mellett. Emellett a dermisre kifejtett indirekt hatások által a fotoaginget is javítja. Megfelelő terápiás hatékonysága mellett kiváló kozmetikai eredményt ér el. Ablatív frakcionált lézer előkezeléssel, feltehetően a fényérzékenyítő anyag epidermisbe való jobb penetrációja révén, magasabb komplett remissziós arány érhető el.

Az AK-k SCC irányába való progressziója révén a léziókhöz asszociált immunsejtes infiltrátum változik, lehetőséget teremtve prognosztikai faktorok, úgy, mint a CD4/CD8 sejtarány, vizsgálatára. Állatmodellekben kimutatták, hogy PDT kezelés hatására változik az AK-k, SCC-k immunsejtes összetétele. Emellett azonban nagyon kevés tanulmány van, melyben a PDT ép humán bőrre és AK-ra kifejtett immunológiai hatását vizsgálták. Humán AK szövetmintákon végzett vizsgálatok a T sejtes összetételre vonatkozóan ráadásul hiányoznak.

## **2. Célkitűzések**

1. A Debreceni Egyetem Transzplantációs Centrumban gondozott szervtranszplantált betegek bőrtumorainak epidemiológiai felmérése, a fényvédelem és napozási szokások transzplantáció előtti és utáni szokásokra vonatkozó kérdőíves felmérésével, korrelációk elemzése.
2. Az Er:YAG frakcionált lézeres előkezeléssel kombinált PDT (Er:YAG-AFL-PDT) és a konvencionális PDT (cPDT) photoageing és AK-k kezelésében, valamint az AK-k kialakulásának megelőzésében mutatott hatékonyságának összehasonlító klinikai, hisztopatológiai és immunhisztokémiai vizsgálata, korrelációk elemzése

## **3. Betegek és módszerek**

### **3.1. Szervtranszplantált betegek**

2016. január és 2016. július között 221 vesetranszplantált beteg vett részt kérdőíves vizsgálatban. Azon betegek vehettek részt a vizsgálatban, akiknél legalább egy nyár eltelt a transzplantáció óta. Kizárási kritérium nem volt. A vizsgálatot az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal engedélyezte (engedélyszám: 20989-1/2016/EKU).

#### **3.1.1. Kérdőív és bőrdaganatok felmérése**

Három bőrgyógyász, akik a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikán dolgoznak, egy 105 kérdésből álló kérdőívet állított össze a vesetranszplantált betegek bőrtípusára, a transzplantáció időpontjára, az átültetett szerv típusára, a szervátültetések számára, az immunsuppresszív gyógyszeres anamnézisre, a korábbi oktatásra a fokozott bőrdaganat rizikót illetően a transzplantáció körüli időszakban, a transzplantáció előtti és utáni munkavégzés, szabadidőben/hétvégén és nyaralás során alkalmazott fényvédelmi szokásokra és a napfény expozíció mértékére vonatkozóan. A kérdőív struktúrája Moloney és mtsai, Terhorst és mtsai, valamint Mihalis és mtsai által korábban közölt kérdőíveken alapult. A kérdőív kitöltése orvos és orvostanhallgató segítségével történt. Mindazon betegek, akik részt vettek a kérdőív kitöltésében, számítógépes prezentációban részesültek a fokozott bőrtumor kockázatra, helyes napozási és fényvédelmi szokásokra, önvizsgálatra vonatkozóan, majd írásos oktatási szóróanyagot és fényvédő mintákat kaptak.

A teljes napterhelésre vonatkozó érték (TSB) kiszámítása Espana és mtsai nyomán közölt tényezőkön alapult.

A korábban eltávolított bőrdaganatokra vonatkozó adatok kigyűjtése a MedSol elektronikus orvosi adatrendszerből történt.

### **3.2. Multiplex AK miatt gondozott betegek**

18 éven felüli betegek vettek részt a vizsgálatban, akiknek súlyosan napfénykárosodott bőrük és legalább 15 AK-juk volt mindkét kézháton vagy az alkarok feszítő felszínén, vagy az arcon vagy a hajjal nem fedett fejtetőn. A vizsgálatot az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal engedélyezte (engedélyszám: 030174/2014/OTIG). A kizárási kritériumok között szerepelt a lázzal járó megbetegedés fennállása, terhesség, szoptatás, porphyria vagy fényérzékenységgel járó betegség mint pl. szisztémás lupus erythematosus fennállása, herpes simplex fertőzés a kezelendő területen, fényérzékenyítő gyógyszerek (pl. retinoidok, tetracyclin, fluorokinolok) szedése, túlérzékenység az 5-ALA-ra, korábbi mező terápia alkalmazása a kezelendő területen, nem kontrollált neurológiai-, máj-, vese-, szív-, tüdőbetegségek fennállása és kemo-vagy immunterápia az elmúlt 3 hónapban.

#### **3.2.1. Er:YAG frakcionált lézeres előkezeléssel kombinált PDT (Er:YAG-AFL-PDT) és konvencionális PDT (cPDT) kezelési protokoll**

A betegek demográfiai adatainak rögzítése mellett a kezelés előtt, illetve 3 és 12 hónappal a kezelés után fotók készültek a kezelt területről. Random módon került kiválasztásra, hogy melyik oldal lesz Er:YAG lézerral előkezelve a PDT kezelés előtt. Mindkét oldalon kürettázs történt a keratosisok eltávolítása céljából. Ezt követően az egyik oldalt Er:YAG (Sciton, ProFractional module, hullámhossz: 2940 nm) ablatív frakcionált lézerral (Er:YAG-AFL) előkezeltük a kezelt területen lévő bőr vastagságától függően 30-100 µm ablációs mélységben és 22%-os denzitással. Ezután közvetlenül 20%-os 5-ALA (5-aminolevulinsav hydrochlorid Biochemica, AppliChem GmbH) alkalmazása történt okkluzióban és fénytől védve mindkét oldalon. A kezelt terület megvilágítása víz-szűrt infravörös A fényt kibocsátó Hydrosun® 501 halogén lámpával (4mm víz küvetta, 250 mW/cm<sup>2</sup> teljes besugárzási intenzitás, vízszűrt spektrum 590-1400 nm) történt 20 percen át. Minden beteg egy kezelésben részesült lokális anesztézia nélkül, és védőszemüveget viseltek a megvilágítás alatt.

#### **3.2.2. A photoageing és AK-k klinikai értékelése**

A betegek értékelését a kezelés előtt és 1, 3, 6, 9 és 12 hónappal a kezeléseket követően ugyanaz a vizsgáló végezte. Minden viziten rögzítésre került az AK-k száma és grádusa, melynek meghatározása Olsen és mtsai publikációja<sup>75</sup> nyomán történt. A fotoaging objektív jeleinek értékelése a kezelés előtt és kezelés után 3 és 12 hónappal Dover és mtsai<sup>133</sup>, valamint Zane és mtsai<sup>134</sup> által meghatározott 5 pontos fénykárosodás skála alapján történt. 6mm-es punch biopsziák lidocain-hydrochloridos helyi érzéstelenítésben készültek a kezelés előtt, majd azt

követően 48 órával és 3 hónappal AK-ból, illetve olyan bőrből, melyen fotóval igazolt helyen AK volt a kezelés előtt.

### **3.2.3. Hisztológia, immunhisztokémia**

A 10%-os formaldehidben fixált, paraffinba ágyazott szövetmintákból 3 µm vastagságú metszeteket készítettünk. Deparaffinálást követően az endogén peroxidáz aktivitás blokkolása 3%-os H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-vel történt 15 percen át. A hő-alapú antigén-feltárás Tris-EDTA pufferben (pH = 9) történt. 1%-os főtális szarvasmarha szérummal (Biosera, Nuaille, France) történt blokkolást (Tris-pufferolt sóoldat (TBS), szobahőmérséklet, 1 óra) követően a metszeteket a primer antitesttel (CD3 (Biocare Medical, Pacheco, CA, USA; clone EP41 ;1:100), CD4 (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany; clone 4B12; prediluted), CD1a (Abcam, Cambridge, UK; clone C1A/711; 1:600), CD8 (Cell Signaling, Danvers, MA, USA; clone C8/144B; 1:1200), p53 (Biocare Medical, Pacheco, CA, USA; clone DO-7; 1:100), Ki67 (Biocare Medical, Pacheco, CA, USA; clone SP6; 1:100) egy éjszakán át 4 °C-on inkubáltuk, majd a HRP-konjugált szekunder antitesttel (One-Step Polymer HRP Reagent; BioGenex, CA, USA) 30 percen át szobahőmérsékleten. A reakció láthatóvá tételéhez DAB kromogént (BioGenex, Fremont, CA, USA), Vector® VIP és ImmPACT™ NovaRED™ Kitet (p53 és Ki67 festés, VECTOR Laboratories, Burlingame, CA, USA) használtunk. A p53 kimutatás során a sejtmagokat metilzöld festéssel jelöltük. Az immunhisztokémiai kiértékelés során a szövetek hisztopathológiai értékelése a párhuzamosan készített hematoxylin-eosin festett metszeteken történt. A p53 és Ki67 pozitív keratinocyták számát, az epidermális CD1a<sup>+</sup> Langerhans sejtek számát, és a dermális CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T sejtek számát egy bőrgyógyász és egy pathológus értékelte. Adott jelölés esetén az egy nagy nagyítású látótérre (hpf, 100x nagyítás) eső átlagos sejtszámot metszetenként 3 hpf-ben megszámlolt pozitívan festődő sejtek számából határoztuk meg.

### **3.2.4. Statisztikai számítás**

Az adatok statisztikai elemzéséhez leíró statisztikai módszerek mellett Chi-négyzet, Fisher's exact, független t-tesztet, multinomiális logisztikus regressziót, Kolmogorov-Smirnov tesztet, Wilcoxon tesztet, Friedman és Dunn's post hoc teszteket, és Spearman's rank korrelációs tesztet alkalmaztunk. A statisztikai szignifikanciát 5%-os szignifikancia szinten állapítottuk meg. Ha a 95%-os konfidenciaintervallumok nem fedtek át, a különbségeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az esélyhányadost (OR) a megfelelő 95% -os felső és alsó konfidencia intervallummal számítottuk. A logisztikus regressziós modelleket korra és nemre

korrigáltuk. A belső validitást Cronbach alfiával számítottuk. A különböző típusú kérdéseket külön elemeztük. A fényvédelmi módszerekre és a napozásra irányuló kérdésekre vonatkozó értékek 0,61-0,94 között voltak, megerősítve a kérdőív mérsékelt-erős belső konzisztenciáját. A statisztikai analízis SPSS (verzió 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software segítségével, az adatok grafikai ábrázolása Microsoft Excel 2010 (version 11.5612.5606; Microsoft, Redmond, WA, USA) program használatával történt.

## **4. Eredmények**

### **4.1. A Debreceni Egyetem Transzplantációs Centrumban gondozott szervtranszplantált betegek bőrtumorainak epidemiológiája és primer prevenció felmérése**

#### **4.1.1. Beteg populáció**

221 vesetranszplantált beteg vett részt a vizsgálatban. Az átlagos transzplantáció óta eltelt idő  $8,7 \pm 7,1$  év volt. A betegek átlag életkora a transzplantációkor  $44,5 \pm 14,1$  év volt, a kérdőív kitöltésekor pedig  $52,6 \pm 12,9$  év volt. A betegek 91%-ának egy, 8%-ának kettő és 0,9%-uknak három alkalommal volt veseátültetése. A férfi-nő arány 1,66:1. Minden beteg a kaukázusi populációhoz tartozott és a többségük bőrtípusa Fitzpatrick II (38,0%) és III (45,7%) volt. Mindössze a betegek 8,6%-nak volt Fitzpatrick I és 7,2%-ának Fitzpatrick IV bőrtípusa. Azathioprint a betegek 7,2%-a szedett és 33,9% részesült korábban CsA terápiában. A kérdőív felvételekor a betegek 43,4%-a TAC, MMF és methylprednisolon kombinált immunszuppresszív terápiában részesült. Átlagosan 56,5 hónap (4,7 év) telt el a transzplantáció és a betegek első bőrgyógyászati vizsgálata között. A transzplantáció előtt a betegek 90%-a dolgozott (főleg épületen belüli munkát végeztek), míg a transzplantáció után már csak 38,9%-uk tért vissza a munkájához.

#### **4.1.2. Napfény expozíció mértéke a transzplantáció előtt és után**

A transzplantáció előtti és utáni foglalkozási, szabadidős (munka utáni és hétvégi), valamint nyaralás alatti napfény expozíció mértékének meghatározása 4 élet periódusban történt a teljes napterhelésre vonatkozó érték (TSB) számítása mellett. Munkanapon, szignifikánsan több beteg volt kitéve napfény expozíciónak 11 és 15 óra között és 15 óra után. A transzplantáció előtt szignifikánsan több betegnek volt több mint napi 4 óra napfény expozíciója. 20 éves kor előtt a betegek 75,7%-a, míg 20-40 éves kor között a betegek 64,2%-a töltött több mint heti 20 órát a napon a transzplantáció előtt.

A transzplantáció után szignifikánsan csökkent a dolgozó transzplantáltak száma, illetve azok, akik dolgoztak, döntően épületen belüli munkát végeztek. Több beteg került a napot és többségük kevesebb mint 1 órát volt kitéve napfény expozíciónak egy munkanapon.

Szabadidőben/hétvégén, szignifikánsan több beteg napozott napszaktól függetlenül és töltött legalább 3 órát a napon transzplantáció előtt. A transzplantáció után viszont a betegek jelentős többsége számolt be arról, hogy nyáron szabadidőben/ hétvégén nem napozott vagy 11 óra előtt érte napfény a bőrét, illetve maximum 1-2 órát töltöttek a napon.

Szignifikánsan több beteg ment el nyaralni és töltött legalább 4 óra hosszát a napon többnyire napszaktól függetlenül, a transzplantáció előtt. Azonban a betegek többsége azt válaszolta, hogy nem volt napégése a transzplantáció előtt. A transzplantáció után pedig szignifikánsan kevesebb embernek volt legalább 1 napégése évente a válaszok alapján.

Míg a transzplantáció előtt a betegek 58,4%-ának volt magas a TSB értéke, addig a transzplantáció után már csak 10,9%-nak. Fitzpatrick I. bőrtípus és a transzplantáció előtti magas TSB érték voltak a transzplantáció utáni magas TSB érték befolyásoló tényezői.

#### **4.1.3. Fényvédelmi szokások a transzplantáció előtt és után**

Transzplantáció előtt a betegek többsége az árnyékban tartózkodást (74,2%) és napszemüveg viselését (48,4%) választotta fényvédelmi módszerként, és mindössze 35,7%-uk használt fényvédő krémet. Azok a betegek, akik használtak fényvédőt, döntően SFP 15-30 és SPF 30 készítményeket alkalmaztak, szinte csak nyáron. Mindössze 12,7%-ok használt mindig fényvédőt a transzplantáció előtt.

A transzplantáció után kis mértékben csökkent azon betegek száma, akik nem alkalmaztak semmilyen fényvédelmi módszert. Azonban a betegek többsége továbbra is az árnyékban tartózkodást (78,7%) választotta és csökkent azok száma, akik fényvédő krémet alkalmaztak (33,9%). Habár döntően SPF 50 termékeket használtak, mindössze 16,8%-uk kente állandóan, csaknem kizárólag nyáron a bőrét. A pre- és poszttranszplantációs fényvédelmi módszerekben nem volt szignifikáns különbség.

#### **4.1.4. Felvilágosítás a fokozott bőrdaganat rizikóra vonatkozóan**

A betegek 65,2%-a válaszolta, hogy részesültek felvilágosításban a fokozott bőrtumor rizikóra vonatkozóan a transzplantációkor a transzplantációt végző orvos által. Azonban ezek a betegek nem alkalmaztak hatékonyabb fényvédelmi módszereket, és nem volt szignifikáns különbség a napfény expozíció időtartamában és időszakában sem a nem-oktatott betegekhez képest a transzplantáció után.

#### **4.1.5. Bőrtumorok epidemiológiája**

A 221 beteg közül 29-nek (13,1%) volt legalább egy alkalommal bőrdaganat eltávolítása a transzplantáció után, döntően a fej/nyaki régióból. 15 betegnek multiplex bőrdaganatai voltak. A betegek többségének Fitzpatrick II (41,4%) és III (51,7%) bőrtípusa volt.

5 bőrdaganat (4 BCC és 1 BSC) eltávolítás történt 5 betegnél a transzplantáció előtt. A többi 92 bőrtumor sebészi excíziója a transzplantáció után történt. A leggyakoribb szövettani diagnózis a BCC volt. A BCC: SCC aránya 1,15:1 volt. Átlagosan  $95,5 \pm 69,1$  hónap telt el a transzplantáció és az első bőrdaganat megjelenése között. Azon betegek, akiknek volt bőrdaganat eltávolítása, idősebbek voltak ( $p < 0,001$ ) ( $50,8 \pm 9,1$  év) azoknál, akiknek nem volt még bőrdaganata ( $43,6 \pm 14,4$  év), illetve hosszabb volt náluk az immunszuppresszió időtartama ( $156,3 \pm 71,3$  hónap versus  $91,0 \pm 83,2$  hónap,  $p < 0,001$ ). A Fitzpatrick szerinti bőrtípus nem korrelált a bőrdaganat megjelenésével. A transzplantáció előtt a betegek 69%-ának volt magas a TSB értéke. Transzplantáció után a betegek 10,3%-a részesült azathioprin, 58,6%-uk CsA terápiában és 37,9%-ukat később mTOR gátlóra állították át.

A bőrdaganattal operált betegek szignifikáns többsége napszaktól függetlenül napozott szabadidőben/hétvégén ( $p = 0,005$ ), és 41,4%-uk töltött legalább 4 órát a napon a transzplantáció előtt. Azonban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a pre- és poszttranszplantációs munkahelyi napfény expozíció időtartamát és időszakát illetően a bőrtumoros és nem bőrtumoros betegcsoportokban.

A bőrdaganattal operált betegek leginkább az árnyékban tartózkodást (72,4%) és kalap viselését (48,3%) preferálták a transzplantáció előtt, mindössze 31%-uk alkalmazott fényvédő krémet. Transzplantáció után az árnyékban tartózkodás (86,2%) és a kalap viselés (44,8%) voltak a leggyakrabban alkalmazott fényvédelmi módszerek, azonban a betegek 41,4%-a alkalmazott fényvédőt.

## **4.2. Az Er:YAG-AFL-PDT és a cPDT fotoageing és AK-k kezelésében, valamint az AK-k kialakulásának megelőzésében mutatott hatékonyságának és az indukált immun profil változásoknak az összehasonlító vizsgálata**

### **4.2.1. Betegpopuláció**

Tizenegy beteg, hét nő és négy férfi vett részt a vizsgálatban. A betegek átlag életkora  $77 \pm 6,9$  év volt. Összesen 427 AK kezelése történt a vizsgálat során. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési oldalon lévő kiindulási AK számban ( $p = 0,769$ ).

#### **4.2.2. Terápiás hatékonyság az AK-k kezelésében**

Az AK-k száma szignifikánsan csökkent az Er:YAG-AFL-PDT és a cPDT kezelést követően 3 hónappal. Az Er:YAG-AFL-PDT terápiás hatékonysága  $87,56 \pm 17,30\%$ , a cPDT-é  $82,56 \pm 16,53\%$  volt. Az Er:YAG-AFL-PDT szignifikánsan hatékonyabb volt ( $p=0,039$ ). 12 hónappal a kezeléseket követően az Er:YAG-AFL-PDT hatékonysága  $69,45 \pm 30,94\%$ , a cPDT-é  $66,9 \pm 25,41\%$  ( $p=0,844$ ) volt.

Az Er:YAG-AFL előkezelés azon betegek esetén vezetett magasabb terápiás hatékonysághoz, akiknél a cPDT kezelés is hatékonyabb volt ( $rs=0,838$ ,  $p=0,002$ ).

#### **4.2.3. Fotorejuvenációs hatás**

Mindkét kezelési módszer szignifikánsan javította a globális fotoaginget, a hyperpigmentációt, a bőr egyenetlenségét és a finom ráncok is szignifikánsan csökkentek 3 hónappal a kezeléseket követően. A két kezelés hatása között nem volt különbség.

#### **4.2.4. Hisztológiai változások**

Az AK-k hematoxylin-eosin festett metszeteiben prominens dysplasia, solaris elastosis, és közepes mértékű gyulladással sejtinfiltrátum volt megfigyelhető a kezeléseket megelőzően. 48 órával az Er:YAG-AFL-PDT és cPDT kezeléseket követően prominens gyulladás acantholysis-sel és necrosis-sal volt látható. 3 hónappal később a dysplasia és a solaris elastosis mértéke is csökkent.

#### **4.2.5. Immunohisztokémiai értékelés**

##### **4.2.5.1. Epidermális változások**

###### **p53 expresszió**

A p53<sup>+</sup> keratinocyták száma szignifikánsan csökkent 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT ( $p=0,004$  és  $p<0,001$ ) és cPDT ( $p<0,001$  és  $p<0,001$ ) kezeléseket követően a kiindulási értékhez képest. A két kezelési mód között nem volt szignifikáns különbség ( $p=0,559$  és  $p=0,651$ ).

###### **Ki67 expresszió**

A Ki67<sup>+</sup> sejtek száma is csökkent 48 órával és 3 hónappal a kezeléseket követően, azonban ez csak az Er:YAG-AFL-PDT kezelés után volt szignifikáns ( $p=0,002$  és  $p=0,009$ ).

###### **CD1a<sup>+</sup> Langerhans sejtek**

A CD1a<sup>+</sup> epidermalis Langerhans sejtek száma szignifikánsan csökkent 48 órával az Er:YAG-AFL-PDT ( $p<0,001$ ) és cPDT ( $p=0,017$ ) kezeléseket követően a kiinduláshoz képest. 3 hónappal később számuk csaknem elérte a kezelés előtti értéket mindkét kezelési csoportban.

##### **4.2.5.2. Dermális változások**

Pozitív korrelációt találtunk a CD1a<sup>+</sup> Langerhans sejtszám és a dermális CD3<sup>+</sup> T sejtszám között minden szövetmintában (kiindulási minta  $rs=0,757$ ,  $p=0,009$ ; 3 hónappal Er:YAG-AFL-PDT kezelés utáni minta  $rs=0,714$ ,  $p=0,016$ ; 3 hónappal cPDT kezelés utáni minta  $rs=0,744$ ,

$p=0,011$ ). Az AK-kban lévő  $CD3^+$  T sejtek száma korrelált a  $p53^+$  sejtek számának csökkenésével 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT után ( $rs=0,683$ ,  $p=0,024$ ). Emellett az AK-kban lévő  $CD3^+$  T sejtek száma korrelált a 3 hónapos cPDT kezelés terápiás hatékonyságával ( $rs=0,731$ ,  $p=0,013$ ).

Habár nem volt szignifikáns különbség a  $CD3^+$  és  $CD4^+$  T sejtek számában 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL- PDT ( $p=0,998$  és  $p=0,103$ ;  $p=0,330$  és  $p=0,999$ ) és cPDT ( $p=0,999$  és  $p=0,872$ ;  $p=0,999$  és  $p=0,999$ ) kezeléseket után, megfigyelhető volt a  $CD4^+$  T sejtek számának csökkenése mindkét kezelési mód után 48 órával. 3 hónappal később a  $CD4^+$  T sejtek száma csaknem elérte a kiindulási értéket. A  $CD3^+$  T sejtek száma szinte változatlan maradt 48 órával mindkét kezelést követően, 3 hónap múlva azonban főleg az Er:YAG-AFL PDT kezelés után csökkent a számuk.

A  $CD8^+$  T sejtek száma is csökkent 48 órával az Er:YAG-AFL- PDT ( $p=0,274$ ) és cPDT ( $p=0,999$ ) után, és a számuk 3 hónap múlva is alacsony maradt. Ez az alacsony szám Er:YAG-AFL- PDT kezelés esetén szignifikáns volt a kiindulási értékhez viszonyítva ( $p=0,013$ ).

## **5. Megbeszélés**

### **1. A debreceni centrumban gondozott szervtranszplantált betegek bőrtumorainak epidemiológiája és primer prevenció felmérése**

Több publikáció született a korábbi években a szervtranszplantált betegek fokozott bőrdaganat rizikójára vonatkozóan. Jól ismert továbbá, hogy kockázatuk csökkenthető megfelelő fényvédelmi módszerek, köztük fényvédő krémek alkalmazásával. Ezen fényvédelmi módszerek alkalmazásának népszerűsítése érdekében több próbálkozás is történt a már transzplantáción átesett betegek számára az utóbbi években szóróanyagok, munkafüzetek, videofelvételek, megerősítő emailek, és mobil applikáció révén. Azonban sajnálatos módon ezek nem vezettek átütő sikerhez. Ezenfelül, nem volt korábban olyan tanulmány, amelyben a transzplantáció előtt álló betegek fényvédelmi szokásairól és oktatásáról számoltak volna be. Holott talán ezen betegcsoport edukációjával nagyobb compliance és a fényexpozíció mértékének csökkenése és a fényvédelmi módszerek hatékonyabb alkalmazása lenne elérhető. Jelen vizsgálatunkban, egyedülálló módon, a transzplantáció előtti napozási és fényvédelmi szokásokat is felmértük a már transzplantált betegek körében, valamint számítógépes prezentációban részesültek a fokozott bőrtumor kockázatra, helyes napozási és fényvédelmi

szokásokra, önvizsgálatra vonatkozóan, és írásos oktatási szóróanyagot és fényvédő mintákat kaptak.

A transzplantáció előtti TSB érték magas volt a betegek nagy részénél, és ezen betegeknél nagyobb esély volt a transzplantáció utáni magas TSB értékre is. Habár az összes beteget tekintve a transzplantáció utáni TSB érték csökkenése mellett kevesebb lett a munkahelyi, szabadidős/hétfégi és nyaralás alatti napfény expozíció mértéke, ez valószínűleg szocioökonómiai és életviteli változásokból adódott, ugyanis jelentősen csökkent a transzplantáció után is dolgozó, valamint nyaralni járó betegek száma. Mindössze a betegek 33,9%-a alkalmazott fényvédő krémet és ezen belül is csak 16,8%-uk használta azt rendszeresen.

A betegek 65,2%-a válaszolta, hogy felvilágosításban részesültek a fokozott bőrdaganat rizikóra vonatkozóan, azonban nem alkalmaztak hatékonyabb fényvédelmi módszereket, illetve a napfény expozíció mértékében sem volt különbség a felvilágosításban nem részesült betegekhez képest.

Összefüggést találtunk a transzplantáció előtti szabadidős/hétfégi napfény expozíció és a transzplantáció utáni bőrdaganatok megjelenése között, valamint a bőrdaganattal operált betegek nagyobb százalékban (41,4%) alkalmaztak fényvédő krémet. Ezek a betegek idősebbek voltak, illetve hosszabb volt az immunszuppresszió időtartama is. A BCC és SCC aránya 1,15:1 volt, ami eltér a nagyobb tanulmányokban leírtaktól.

Átlagosan 4,7 év telt el a transzplantáció és a betegek első bőrgyógyászati vizsgálata között. Ezen adat is megerősítette két korábbi vizsgálat megállapítását, miszerint szorosabb együttműködés szükséges a transzplantációs orvosok és a bőrgyógyászok között.

Vizsgálatunk is rávilágított a transzplantáció előtt álló betegeket célzó intervenció program szükségességére, melyen még nagyobb hangsúlyt kell fektetni a szabadidős/hétfégi napfény expozíció mértékének csökkentésére és a fényvédő használatra.

## **2. Az Er:YAG-AFL-PDT és a cPDT photoageing és AK-k kezelésében, valamint az AK-k kialakulásának megelőzésében mutatott hatékonyságának és az indukált immun profil változásoknak az összehasonlító vizsgálata**

Krónikus napfénykárosodott bőr, multiplex aktinikus keratosisok esetén mező terápia szükséges azok hatékony kezelése céljából. Ezen terápia csoportba tartozik a PDT is, mely bár kiváló kozmetikai eredménnyel gyógyul, terápia hatékonysága nagy szórást mutat (59-92%) az irodalmi adatok alapján. Emellett egy kezelés nem mindig elég, gyakran észlelhető

rekurrencia egy év elteltével. Jelen vizsgálat során, egy PDT kezelést követően 3 hónappal szignifikánsan csökkent az AK-k száma, és a terápiás hatékonyság 82,56% volt. Azonban 12 hónap múlva új AK-k jelentek meg a kezelt területen és hatékonysága 66,9%-ra csökkent. Immunhisztokémiai vizsgálattal alátámasztottuk a terápiás hatékonyság esésének az okát: bár csökkent a p53 és Ki67 pozitív keratinocyták száma az epidermisben 3 hónappal a terápiát követően, azok nem eliminálódtak teljesen. Ez alapot teremtett újabb AK-k megjelenéséhez.

A korábbi publikációkkal egyezően, frakcionált ablatív lézer előkezeléssel, a cPDT-énél magasabb, 87,56%-os terápiás hatékonyságot értünk el, valamint az újonnan megjelenő AK-k száma is kevesebb volt.

A fotoaginget tekintve, nem volt különbség a két kezelési mód között, mindkettő szignifikánsan javította a globális fotoaginget, a hyperpigmentációt, a bőr egyenetlenségét és a finom ráncok is szignifikánsan csökkentek 3 hónappal később.

Egyre több irodalmi adat van az AK-k és még több az SCC-k immun infiltrátumára vonatkozóan. Azonban kevés tanulmányban vizsgálták eddig a PDT AK immun infiltrátumra kifejtett hatását. A rendelkezésre álló adatok egér SCC modell és egészséges humán bőr PDT kezeléséből származnak. Ezen vizsgálatokban a CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T sejtek számának emelkedéséről számoltak be a PDT-t követően 1 héttel, illetve 4 órával, valamint nem konzekvens módon, az egyikben nőtt, míg a másikban csökkent a Langerhans sejtek száma 24 órával később a kezelt oldalon.

Vizsgálataink során változást észleltünk az AK-k immunsejtes összetételében. 48 órával az Er:YAG-AFL- és cPDT-t követően csökkent nemcsak a CD1a<sup>+</sup> Langerhans sejtek, hanem a CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T sejtek száma is, habár az átlagos CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> sejtarány nem változott. 3 hónappal később újabb változások voltak megfigyelhetőek. A CD1a<sup>+</sup> Langerhans sejtek száma csaknem visszatért a kiindulási szintre, valamint az átlagos CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> sejtek aránya növekedett a CD8<sup>+</sup> T sejtek számának további csökkenése miatt. Feltehetően a CD8<sup>+</sup> T sejtek felelősek a dysplastikus keratinocyták elleni immunválasz kialakításáért. Habár a PDT hatékonysága és a kezdeti CD8<sup>+</sup> T sejt szám között nem találtunk összefüggést, úgy tűnik, hogy ha nagyobb számban vannak jelen a CD1a<sup>+</sup> Langerhans sejtek és CD3<sup>+</sup> T sejtek az AK-kban, akkor a PDT hatékonysága is magasabb. Humán AK vonatkozásában ilyen jellegű vizsgálat korábban nem történt.

## 6. Összefoglalás

A transzplantáció előtti napfény expozíció mértéke fontosnak bizonyult a transzplantáció utáni bőrdaganat rizikó tekintetében, alátámasztva a krónikus napfénykárosodás és fiatalkori magas UV expozíció fontos patogenetikai szerepét a bőrdaganatok kialakulásában. Bár a transzplantáció utáni napfény expozíció alacsonyabb volt, a hatékony fényvédelemmel kapcsolatos ismeretek és azok gyakorlati alkalmazása hiányos maradt.

Az itt vizsgált populációban a basalioma aránya magasabb volt a laphámsejtes carcinomáénál. Bár a betegek 65,2%-a emlékezett arra, hogy felvilágosításban részesült a fokozott bőrdaganat rizikóra vonatkozóan, de nem alkalmaztak hatékonyabb napozási és fényvédelmi szokásokat, és több év telt el a transzplantáció után, mire bőrgyógyászati vizsgálatra került sor. Ezen eredmények is megerősítették, hogy szorosabb együttműködés szükséges a szakmák között, illetve, hogy a krónikus vesebetegeket, akik potenciális transzplantáció előtt állnak, lenne érdemes megcélózni felvilágosító előadásokkal és bőrgyógyászati ellenőrzésbe vonni.

A multiplex AK-al kezelt betegek körében elért terápiás eredmény is alátámasztotta, hogy az AK-k hatékonyan kezelhetők PDT-vel, amely révén kialakulásuk is csökkenthető. Azonban egy kezelés nem elég ahhoz, hogy az atípusos keratinocyták teljes mértékben eliminálódjanak. Er:YAG frakcionált ablatív lézer előkezeléssel a kezelés hatékonysága növelhető, azonban ebben az esetben is újabb AK-k megjelenésével számolni kell a későbbiekben. Eredményeink alapján a PDT kezelés ismétlése szükséges az AK-k tartós eliminálása céljából. A PDT mindkét formában hatékonynak bizonyult a fotoageing, azaz a krónikus napfénykárosodás okozta tünetek javításában.

Az AK immun infiltrátumának vizsgálatára vonatkozó eredményeink alapján jogos feltételezésnek tűnik, hogy az AK-k immun infiltrátumának összetétele befolyásolja a PDT hatásosságát, vagy indirekt módon, az AK-t felépítő sejtek immunogenitására utalnak.

A fényvédelem és a fotodinámiás terápia tehát két ígéretes prevenciós stratégia magas bőrdaganat rizikójú populációkban, melyekben még van fejlesztési lehetőség.

## 7. Új megállapítások

1. A transzplantáció előtti TSB érték magas volt a betegek nagy részénél, és ezen betegeknél nagyobb esély volt a transzplantáció utáni magas TSB értékre is.
2. Bár a transzplantációt követően mindössze a betegek 10,9%-ának volt magas TSB értéke, azonban jelentősen csökkent a transzplantáció után is dolgozó, valamint nyaralni járó betegek száma.
3. A betegek mindössze 1/3-a alkalmazott fényvédő krémet és ezen belül is csak 16,8%-uk használta azt rendszeresen.
4. A felvilágosításban részesült betegek nem alkalmaztak hatékonyabb fényvédelmi módszereket, és a napfény expozíció mértéke sem volt alacsonyabb a nem-oktatott társaikhoz képest.
5. A bőrtumorral operált betegek esetén a transzplantáció előtti szabadidős/hétközi napfény expozíció bizonyult jelentős rizikófaktornak.
6. Az idősebb életkor és az immunszuppresszió hosszabb időtartama állt összefüggésben a bőrdaganatok megjelenésével.
7. A vesetranszplantált betegek 13,1%-nak volt legalább egy alkalommal bőrdaganat eltávolítása és a BCC és SCC aránya 1,15:1 volt.
8. A transzplantáció előtt álló betegeket célzó intervenció program szükséges, melyen még nagyobb hangsúlyt kell fektetni a szabadidős/hétközi napfény expozíció mértékének csökkentésére és fényvédő krém alkalmazására.
9. Er:YAG ablatív frakcionált lézer előkezeléssel a PDT hatékonysága növelhető, azonban a fotoingre kifejtett hatás nem változott.
10. Mindkét kezelési formát követően csökkent a p53<sup>+</sup> és Ki67<sup>+</sup> keratinocyták száma az epidermisben 3 hónappal később, de azok nem eliminálódtak teljesen, ami esélyt teremtett az újabb AK-k kialakulására.
11. Az AK-k immun infiltrátuma 48 órával és 3 hónappal mindkét kezelési formát követően változott.
12. Ha nagyobb számban vannak jelen a CD1a<sup>+</sup> Langerhans sejtek és a CD3<sup>+</sup> T sejtek az AK-kban, akkor a PDT hatékonysága is magasabb.

## 8. Tárgyszavak

fényvédelem, fotodinámiai terápia, szervtranszplantáció, aktinikus keratosis, keratinocytá eredetű bőrdaganat, prevenció

## **9. Köszönetnyilvánítás**

Szeretném hálás köszönetemet és nagyrabecsülésemet kifejezni témavezetőm, Dr. Emri Gabriella iránt, aki mindig támogatta ötleteimet és értékes szakmai tudásával segített azok megvalósulásában.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Remenyik Évának, aki szinte második témavezetőmként segített a munkám során és úgyszintén mindvégig támogatott szakmai tudásával.

Hálásan köszönöm Janka Eszternek a statisztikai számításokban, Fidrus Eszternek a labormunkában, Gáll Tibornak a kérdőívek digitalizálásban és Kollár Sándornak a szövettani megbeszélések során nyújtott hatalmas segítségüket.

Köszönöm Dr. Nemes Balázsnak, hogy lehetővé tette a vesetranszplantált betegek bőrgyógyászati gondozásának megszervezését és kooperáció kialakítását.

Emellett köszönettel tartozom Dr. Papp Bence Gábornak, aki még orvostanhallgatóként óriási munkát vállalt a transzplantált betegek kérdőíves vizsgálatában.

Köszönöm Oláh Józsefnek a fotók elkészítését és a vidám hangulatot.

Továbbá szeretném köszönetemet kifejezni férjem, Gergő és szüleim felé, akik mindvégig támogattak céljaim elérésében.



Nyilvántartási szám: DEENK/185/2019.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Gellén Emese  
Neptun kód: X5E874  
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Gellén, E.**, Fidrus, E., Janka, E., Kollár, S., Paragh, G. J., Emri, G., Remenyik, É.: 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy with and without Er:YAG laser for actinic keratosis: changes in immune infiltration.  
*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 26, 270-276, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.010>  
IF: 2.895 (2017)
2. **Gellén, E.**, Papp, B. G., Janka, E., Gáll, T., Paragh, G. J., Emri, G., Nemes, B. Á., Remenyik, É.: Comparison of pre- and post-transplant sun-safe behavior of kidney transplant recipients: what is needed to improve?  
*Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 34 (5), 322-329, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12387>  
IF: 1.938 (2017)
3. **Gellén, E.**, Fidrus, E., Péter, M., Szegedi, A., Emri, G., Remenyik, É.: Immunological effects of photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis and squamous cell carcinoma.  
*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 24, 342-348, 2018.  
IF: 2.895 (2017)

### További közlemények

4. Janka, E., Kékedi, K., Várvölgyi, T., **Gellén, E.**, Kiss, B. K., Remenyik, É., Emri, G.: Increasing melanoma incidence in the elderly in North-East Hungary: is this a more serious problem than we thought?  
*Eur. J. Cancer Prev. [Epub ahead of print]*, 2018.  
IF: 2.886 (2017)





5. Emri, G., Paragh, G. J., Tósaki, Á., Janka, E., Kollár, S., Hegedűs, C., **Gellén, E.**, Horkay, I., Koncz, G., Remenyik, É.: Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: an update.  
*J. Photochem. Photobiol. B-Biol.* 185, 169-175, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.06.005>  
IF: 3.165 (2017)
6. Bhatta, A. K., Keyal, U., Liu, Y., **Gellén, E.**: Vertical transmission of herpes simplex virus: an update.  
*J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 16 (6), 685-692, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.13529>  
IF: 2.743 (2017)
7. Bhatta, A. K., Keyal, U., Wang, X., **Gellén, E.**: A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis.  
*Lasers Med. Sci.* 32 (2), 469-474, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-2110-9>  
IF: 1.949
8. **Gellén, E.**, Szima, G. Z., Rácz, A., Szödényi, A., Hegedűs, C., Horkay, I.: Multiplex actinic keratosisok kezelése.  
*Bőrgyógyász. Venerol. Szle.* 93 (3), 94-101, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2017.93.3.2>
9. **Gellén, E.**, Péter, Z., Emri, G., Asztalos, L., Remenyik, É.: Nonmelanoma bőrtumorok kezelési lehetőségei a szervtranszplantált betegeknél egy esetismertetés kapcsán.  
*Orvosi Hetilap.* 157 (24), 971-976, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30493>  
IF: 0.349
10. **Gellén, E.**, Janka, E., Tamás, I., Ádám, B., Horkay, I., Emri, G., Remenyik, É.: Pigmented naevi and sun protection behaviour among primary and secondary school students in an Eastern Hungarian city.  
*Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 32 (2), 98-106, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12219>  
IF: 2.662
11. **Gellén, E.**, Sántha, O., Janka, E., Juhász, I., Péter, Z., Erdei, I., Lukács, R., Fedinecz, N., Galuska, L., Remenyik, É., Emri, G.: Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT in early and late stages of high-risk cutaneous malignant melanoma.  
*J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 29 (10), 1938-1944, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13084>  
IF: 3.029





12. Emri, G., Emri, E., Beke, L., Boros, G., Hegedűs, C., Janka, E., **Gellén, E.**, Méhes, G., Remenyik, É.: Immunohistochemical detection of metallothionein.  
*J. Metal. Nanotech.* 3, 33-42, 2015.
13. Emri, G., Emri, E., Boros, G., Hegedűs, C., Janka, E., **Gellén, E.**, Remenyik, É.: Skin carcinogenesis: the pathogenetic and therapeutic role of zinc.  
*J. Metal. Nanotech.* 2, 19-26, 2015.
14. **Gellén, E.**, Emri, G., Szegedi, A., Horkay, I., Remenyik, É.: Az UV-sugárzás biológiai hatásai és kapcsolata a gyermekkorral.  
*Gyermekorv. Továbbk.* 13 (1), 24-28, 2014.
15. **Gellén, E.**, Remenyik, É., Szegedi, A., Emri, G., Horkay, I.: Lokális PUVA kezelés a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán 2004-2009 között.  
*Bőrgyógyász. Venerol. Szle.* 90 (1), 30-36, 2014.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24,511**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
7,728**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2019.05.16.

