

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Dr. Gellén Emese

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

**Debreceni Egyetem
Egészségtudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2019**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

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

Dr. Gellén Emese

Témavezető: Dr. Emri Gabriella



**Debreceni Egyetem
Egészségtudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2019**

Tartalomjegyzék

Tartalom

Rövidítések jegyzése	5
Bevezetés	8
Irodalmi áttekintés	9
1. A bőr szerkezete, immunológiája	9
2. Bőr keratinocyta (nem pigmentsejtes) eredetű tumorok	9
2.1. Epidemiológia	10
2.2. Etiológiai tényezők	11
2.3. Pathogenesis és prognózis	13
3. Magas rizikójú populációk	18
4. Prevenációs stratégiák	19
4.1. Szervtranszplantált betegek: fényvédelem, immunszuppresszió módosítás, kemoprevenció	19
4.2. AK-k kezelése – mező terápia	21
Célkitűzések	26
Betegek és módszerek	27
1. Betegek	27
1.1. Szervtranszplantált betegek	27
1.2. Multiplex AK miatt gondozott betegek	27
2. Módszerek	27
2.1. Kérdőív és bőrdaganatok felmérése	27
2.2. Er:YAG frakcionált lézeres előkezeléssel kombinált PDT (Er:YAG-AFL-PDT) és konvencionális PDT (cPDT) kezelési protokoll	28
2.3. A photoageing és AK-k klinikai értékelése	29
2.4. Hisztológia, immunhisztokémia	29
2.5. Statisztikai számítás	30
Eredmények	31
1. A Debreceni Egyetem Transzplantációs Centrumban gondozott szervtranszplantált betegek bőrtumorainak epidemiológiája és primer prevenció felmérése	31
1.1. Beteg populáció	31
1.2. Napfény expozíció mértéke a transzplantáció előtt és után	31
1.3. Fényvédelmi szokások a transzplantáció előtt és után	35
1.4. Felvilágosítás a fokozott bőrdaganat rizikóra vonatkozóan	36

1.5. Bőrtumorok epidemiológiája.....	38
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.....	41
2.1. Betegpopuláció.....	41
2.2. Terápiás hatékonyság az AK-k kezelésében	43
2.3. Fotorejuvenációs hatás.....	43
2.4. Hisztológiai változások.....	44
2.5. Immunohisztokémiai értékelés.....	45
Megbeszélés.....	52
1. A Debreceni Egyetem Transzplantációs Centrumban gondozott szervtranszplantált betegek bőrtumorainak epidemiológiája és primer prevenció felmérése.....	52
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.....	54
Összefoglalás	57
Irodalomjegyzék	60
Tárgyszavak.....	76
Köszönetnyilvánítás.....	77
Függelék	78

Rövidítések jegyzése

5-ALA 5-aminolevulinsav

5-FU 5-fluorouracil

AK aktinikus keratosis

BCC basalsejtes carcinoma

BSC basosquamocellularis carcinoma

cDC konvencionális dendritikus sejtek

CHS kontakt hyperszenzitivitási modell

CI konfidencia intervallum

CNI calcineurin inhibitor

cPDT konvencionális PDT

CsA cyclosporin A

DC dendritikus sejt

EGFR epidermalis növekedési faktor receptor

Er:YAG Erbium:Yttrium Aluminium Garnet

Er:YAG-AFL-PDT Er:YAG frakcionált lézeres előkezeléssel kombinált PDT

Gli glioma-asszociált onkogén

GM-CSF granulocyta-monocyta kolónia stimuláló faktor

H&E hematoxilin-eosin festés

HH Humán hedgehog

HPV humán papilloma vírus

hpf nagy nagyítású látótér

IEC intraepidermalis carcinoma

IFN interferon

IL interleukin

LC Langerhans sejt

MAL methylaminolevulinsav
MHC major histocompatibility complex
MMF mycophenolat mofetil
MMP-1 mátrix metalloproteináz-1
mTOR mammalian target of rapamycin
NER nukleotid excíziós reparációs rendszer
NK sejt natural killer sejt
NKT sejt natural killer T sejt
OCT optikai koherens tomográf
OR esélyhányados
PAF thrombocyt-aktiváló faktorok
PDT fotodinámiás terápia
PpIX protoporphyrin IX
PTCH Patched
RCM reflektív konfokális mikroszkóp
SCC laphámsejtes carcinoma
SMO Smoothened
SPF sun protection faktor
TAC tacrolimus
TBS Tris-pufferolt sóoldat
TGF- β transforming growth factor β
TLR toll-like receptor
TNF tumor necrosis faktor
Treg regulatórikus T sejt
TRX transzplantáció
TSB teljes napterhelés
TSLP thymic stromal lymphopoetin

UV krónikus ultraibolya sugárzás

VEGF vaszkuláris endotheliális növekedési faktor

Bevezetés

A bőrdaganatok incidenciája mind a melanoma, mind a keratinocyta eredetű bőrdaganatokat tekintve növekvő tendenciát mutat világszerte. ¹ Bizonyos rizikófaktorok fennállása, mint például a világos bőrtípus, krónikus napfény expozíció és immunszuppresszió (pl. szervtranszplantáció révén) fokozzák az egyén rizikóját a bőrtumorok kialakulása szempontjából.^{2,3} A nem pigmentsejtes bőrdaganatok alacsony mortalitásuk ellenére jelentős gazdasági terhet jelentenek a társadalom számára.⁴ 2011-2015 között Portugáliában 1 millió lakosra számolva 1,6 millió eurót, Ausztráliában 2010-ben 511 millió ausztrál dollárt költöttek keratinocyta eredetű bőrdaganatok kezelésére.^{5,6}

A szervtranszplantációt követően a bőrdaganatok kialakulásának esélye az immunkompetens populációhoz képest a többszörösére emelkedik. Ezen daganatok gyakran multiplex megjelenésűek, illetve gyakrabban adnak áttétet.^{2,7,8} Emiatt nagyon fontos a kialakulásuk megelőzése, illetve a már meglévő daganatok hatékony kezelése. A terápiának nemcsak a már meglévő bőrtumorok kezelését, hanem az immunszuppresszív gyógyszerkezelést és prevencióstratégiát is magában kell foglalnia. Korábbi tanulmányokban a betegek nem megfelelő napon tartózkodási szokásairól és a fényvédelmi módszerek mellőzéséről számoltak be.⁹⁻¹¹ Ezen betegpopuláció hatékony gondozásának részeként elengedhetetlen már a szervtranszplantáció előtt a betegek figyelmének felhívása a fokozott bőrtumor kockázatra, valamint oktatásuk a megfelelő fényvédelmi és napozási szokások alkalmazására a primer prevenció részeként.¹² Ezáltal nagyobb beteg compliance és a fényexpozíció mértékének csökkenése várható. ¹³ Prevencióskampányok révén a bőrtumorok kialakulása csökkenthető, ezáltal azok kórházi kezeléséből eredő költségek csökkenése is várható, költséghatékonyabbá téve ezen kampányokat.⁵

Krónikus ultraibolya (UV) sugárzás hatására elsősorban a napfénynek kitett bőrterületeken, keratinocyta eredetű bőrdaganatok, úgy, mint basalsejtes carcinoma (BCC), laphámsejtes carcinoma (SCC) és annak precancerosisei, az úgynevezett aktinikus keratosisok (AK) megjelenésével számolhatunk. Ezek egy régió belül multiplex megjelenésűek lehetnek,¹⁴ amelynek a 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.¹⁵ Emiatt nemcsak a már kialakult bőrdaganat/precancerosis, hanem a környező fénykárosodott bőr kezelése is esszenciális annak érdekében, hogy elkerüljük az újabb tumorok megjelenését. Mezőterápiák, mint a fotodinámias

terápia (PDT), révén ezen területek hatékonyan kezelhetőek.¹⁴ Ilyen módon a PDT is tekinthető a primer prevenció eszközének.

Irodalmi áttekintés

1. A bőr szerkezete, immunológiája

A normál bőr epidermisből, dermisből és subcutan zsírszövetből épül fel. Ezen rétegekben elhelyezkedő sejtek és sejtközötti állomány fontosak a megfelelő barrierfunkció, bőr immunitás, termoreguláció kialakításában. Az epidermis stratum corneum, - granulosum-, spinosum és – basale részekből áll. Fő komponensei a keratinocyták, melyek a fizikai barrier fenntartása mellett immunológiai szereppel is bírnak. Az innate immunrendszer részeként mintázatfelismerő receptorokat expresszálnak és különböző citokineket mint pl. thymic stromal lymphopoetin (TSLP), tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL) 33 és IL-1-et termelnek. Ezen felül melanocyták, Merkel sejtek és csontvelő eredetű dendritikus sejtek (DC), a Langerhans sejtek alkotják az epidermist.^{16,17}

A dermis elsősorban extracelluláris matrix fehérjékből épül fel, melyek a bőr struktúráját és elaszticitását adják, valamint biztosítják a sejtek szabad vándorlását. Sejtes komponenseit tekintve, a fibroblastok, endothelsejtek és neuronok, valamint a veleszületett immunrendszerhez tartozó DC-k, makrofágok, monocyták, neutrophil-, eosinophil-, basophil granulocyták, hízósejtek és natural killer (NK) sejtek mellett az adaptív immunitás sejtjei, a T sejtek (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺ FoxP3⁺ és bőr rezidens memória T sejtek, $\gamma\delta$ T sejtek), NKT sejtek és B lymphocyták is jelen vannak.^{16,17}

A subcutan zsírszövet döntően adipocytákból épül fel, de T-, B sejtek és makrofágok is megtalálhatóak benne.^{16,17}

2. Bőr keratinocyta (nem pigmentsejtes) eredetű tumorok

A BCC és az SCC alkotják a keratinocyta eredetű nem pigmentsejtes tumorok csoportját. Ezek a leggyakrabban előforduló daganatok a kaukázusi populációban.^{1,18} 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 körükben.^{5,19}

2.1. Epidemiológia

Mind a keratinocyta eredetű, mind a melanoma bőrtumorok incidenciája nő világszerte.

¹ A világra vonatkozó adatokat tekintve 2018-ban a keratinocyta eredetű bőrdaganatok incidenciája a férfiak körében 6,7%, a nők esetében 4,7% volt. ²⁰ Azonban ez a szám valószínűleg alábecsült, mivel a nagy rákregiszterek gyakran figyelmen kívül hagyják a nem pigmentsejtes bőrdaganatokat alacsony mortalitásuk miatt, illetve földrajzi eloszlásuk is különböző. ²¹ 2018-ban a korra standardizált 100.000 főre vonatkoztatott incidencia a legmagasabb Ausztráliában (295,9 eset/100.000 fő) volt, melyet Észak-Amerika (113,7 eset/100.000 fő) és Nyugat-Európa (52,9 eset/100.000 fő) követett. ²²

A keratinocyta eredetű bőrdaganatok vonatkozásában az egyik legfontosabb rizikófaktor a világos bőrkonstitúció (I. és II. bőrtípus).^{1,2} A Fitzpatrick szerinti osztályozást az 1. Táblázat mutatja be.

1. Táblázat. Bőrtípusok Fitzpatrick szerinti osztályozása

Bőrtípusok	Napfény expozícióra adott válasz	Barnulási képesség
I.	nagyon érzékeny, mindig leég	sohasem barnul
II.	gyakran leég	kis mértékben barnul
III.	néha enyhén leég	egyenletesen barnul
IV.	minimálisan ég le	mindig jól leburnul
V.	nagyon ritkán ég le	nagyon könnyen barnul
VI.	soha nem ég le	mélyen pigmentált bőr

Emellett az évi UV sugárzás mértéke, a földrajzi szélesség és a nem pigmentsejtes bőrtumorok incidenciája között is van összefüggés.^{23,24} Mivel az Egyenlítőhöz közelebb magasabb az UV sugárzás mértéke, az ausztrálok kumulatív rizikója legalább egy keratinocyta bőrdaganat kialakulására 70 éves korukra férfiak esetén 70%, míg nőknél 58% volt 2002-ben.²⁵

Az életkor előrehaladtával is növekszik ezen tumorok incidenciája, valamint a férfi nem is a rizikófaktorok között szerepel.²⁶ Bár a mortalitás csökkenő tendenciát mutat, gyakrabban idősebb életkorban (85 év felett), fülön, ajkon vagy genitálián kialakuló SCC-hez köthető.^{1,27} A BCC mortalitása továbbra is alacsony, elsősorban immunszupprimált betegek körében várható.^{1,2}

Krónikus, nem gyógyuló sebek, hosszú ideje fennálló discoid lupus erythematosus, erosív lichen planus, lichen sclerosus, porokeratosis fennállása esetén elsősorban az SCC kialakulásának rizikója emelkedett.²⁸

2.2. Etiológiai tényezők

2.2.1. Fizikai és kémiai tényezők

Az UV sugárzás UVC (200-280 nm), UVB (280-315 nm) és UVA (315-400 nm) tartományra osztható a hullámhossz alapján. Az ózon réteg az UVC sugarakat és az UVB sugarak nagyobb részét elnyeli, így a földfelszínt az UVB (kb. 5%) és UVA (kb. 95%) sugarak érik el. Döntően az UVB sugárzásnak van kiemelt jelentősége a keratinocita eredetű bőrdaganatok kialakulásában.^{14,26} Emellett a szoláriumozás során szerzett nagydózisú UVA sugárzásnak is szerepe van mind az SCC, mind a BCC kialakulásában.²⁹ SCC esetén a magas kumulatív napfény expozíció, míg BCC esetén az intermittáló nagydózisú napfényártalom és gyermek/serdülőkori napégések növelik a rizikót.^{1,2,3,30}

Munka során és terápia következményeként elszenvedett ionizáló sugárzás is növeli az SCC és BCC kialakulásának esélyét.^{31,32}

Arzén expozíciót követően néhány évtizeddel nemcsak SCC, hanem BCC kialakulásával is kell számolni. Emellett a kátrány, peszticidek, policiklikus aromás szénhidrogének is hozzájárulhatnak a keratinocita bőrdaganatok kialakulásához, különös tekintettel az SCC-kre, melyek elsősorban a felső végtagokon jelennek meg.³³

2.2.2. Vírusok

Néhány kutatócsoport humán papillomavírus (HPV) 5, 8, 9, 15 típusok E6/7 oncoproteinjeit mutatta ki AK és SCC szövetmintáiban, azt a következtetést levonva, hogy a HPV-nek szerepe lehet ezen daganatok kialakulásában.^{34,35}

Az immunszuppressziót okozó HIV fertőzés elsősorban az SCC-k kialakulásának esélyét növeli egyéb tumorok megjelenése mellett.³⁶

2.2.3. Immunszuppresszív gyógyszerek

A gyógyszereket tekintve, az immunszuppresszív azathioprin, cyclosporin A és tacrolimus mellett az antifungális hatású voriconazol, és a hematológiai kórképekben alkalmazott fludarabin és hydroxyurea is növelik a keratinocyta bőrdaganatok kialakulásának esélyét.^{2,7,37,38} Ezen gyógyszerek egyrészt közvetetten, az immunsurveillance csökkentése által, másrészt a keratinocytákra kifejtett direkt hatás révén érzékenyítik azokat az UV sugárzással szemben.³⁹⁻⁴¹

Az azathioprin az egyik legrégebben alkalmazott immunszuppresszív gyógyszer, melyet a beültetett szerv kilökődésének megelőzése érdekében állítottak be a transzplantációt követően. Aktív metabolitja a 6-thioguanin, mely a de novo purinszintézist kompetitív módon gátolva, a DNS/RNS láncba beépülve kromoszómatorést eredményez. Emellett növeli a keratinocyták UVA-sugárzással szembeni érzékenységét reaktív oxigén szabadgyökök felszabadítása révén, melyek indirekt módon vezetnek a keratinocytákban lévő DNS károsodásához, valamint gátolja a DNS mismatch repairt is.³⁹⁻⁴¹

A cyclosporin A és a tacrolimus a calcineurin inhibitorok csoportjába tartoznak. A cyclosporin A az intracellulárisan lévő cyclophilin A receptorához kötődve komplexet alakít ki, amely gátolja a calcineurin működését, ami által elmarad az NF-AT és CREB transzkripció faktorok aktivációja, ami a T-sejt mediálta immunválasz csökkenését eredményezi a T-lymphocyta eredetű citokinek (IL-2, 3, 4, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) termelődésének gátlása révén. Emellett gátolja a p53-függő tumorsejt-öregedést és fokozza a TGF- β és VEGF termelődését, elősegítve az epitheliális-mesenchymalis sejt átalakulást és az angiogenezist, növelve a tumor invazivitását. Direkt módon gátolja a nukleotid excíziós reparációt (NER), csökkenti az UVB indukálta DNS károsodás kijavítását. Hatása dóziszfüggő, akár 200-szorosára is növelheti a bőrtumorok kialakulásának rizikóját.³⁹⁻⁴¹ A tacrolimus hatásmechanizmusa a cyclosporin A-éhoz hasonló, azonban az FK-506 kötő fehérjéhez kapcsolódva gátolja a calcineurin működését.³⁹⁻⁴¹

2.2.4. Genetikai hajlam

Ismertek olyan genetikai szindrómák, melyekben szenvedőknél bőrtumorok fokozott megjelenésére számíthatunk. Néhány példát említve, xeroderma pigmentosumban a DNS reparációs mechanizmus, oculocutan albinismusban a melanin bioszintézis érintett, jelentősen megnövelve az SCC, BCC és melanoma kialakulásának esélyét, míg basalsejtes naevus szindrómában a Patched (PTCH) 1 vagy ritkán a PTCH2 gén inaktiváló mutációja

eredményeként nagyszámú BCC jelenik meg már fiatalabb életkorban egyéb jellegzetes eltérések mellett.^{28,42}

2.3. Pathogenesis és prognózis

2.3.1. Basalsejtes carcinoma

Intermittáló napfény sugárzásnak van elsősorban szerepe a BCC kialakulásában. Mivel gyakran jelenik meg az arcon, elsősorban az orron, magasabb számú progenitor sejt jelenlétének tulajdonítanak szerepet a létrejöttében. Bár régebben úgy tartották, hogy a keratinocyták basalis rétegéből indul ki, a származási sejt meghatározása aktív kutatás tárgyát képezi.⁴³

A humán hedgehog (HH) jelátviteli útvonal felelős az őssejt populáció fenntartásáért és a faggyúmirigyek és szőrtüszők fejlődésének ellenőrzéséért. Három hedgehog gén (SHH, IHH, DHH), a PTCH1,- 2 és a glioma-associated onkogén (GLI)1, 2, és 3 gének kódolják a fehérjéket, amelyek ezen útvonal részei. Normálisan a Patched gátolja a Smoothened (SMO) általi jelátvitelt. Ha az SHH hozzákapcsolódik a Patched-hez, a SMO gátlása megszűnik, és a Gli révén továbbítódik a jel a nucleusba. A PTCH1 vagy PTCH2 inaktíváló mutációi, vagy a SMO aktiváló mutációi révén a gátlás megszűnik és a jelátvitel folyamatos válik a Gli révén a nucleusban lévő gének folyamatos aktiváltságát eredményezve, hozzájárulva BCC kialakulásához. A második leggyakoribb mutáció a p53 tumorsuppresszor génben lévő, mely a BCC-k legalább 50%-ában kimutatható. Emellett a CDKN2A lókuszban és a ras onkogénben is igazoltak mutációkat BCC mintákban.^{44,45}

A BCC-k szinte soha nem adnak áttétet, lokálisan viszont invazívan terjednek, porcot, csontot is destruálhatnak. Klinikailag és szövettanilag nodularis, micronoduláris, pigmentált, morpheiform, fibroepitheliális, keratotikus, basosquamosus és cystikus formák különíthetők el.^{18,46,47}

2.3.2. Aktinikus keratosis és laphámsejtes carcinoma, a mező karcinogenezis elmélet

A kumulatív UV expozíciónak központi szerepe van az AK és SCC kialakulásában. Az UVB direkt mutagén hatást fejt ki a DNS-re. Az általa okozott DNS károsodás következtében cyclobutan-pyrimidin dimerek és 6-4 fotoproduktumok keletkeznek, melyek, ha nem kerülnek kijavításra a DNS-ben, C-T vagy CC-TT báziscserékkel jellemezhető mutációt hoznak létre.

Mivel ezen mutációk csak UV sugárzás hatására jönnek létre, UV kézjegy mutációknak is nevezik őket.⁴⁸ Ezzel szemben az UVA sugárzás indirekt DNS károsodást eredményez reaktív oxigén szabadgyökök felszabadítása révén, melyek pirimidin dimerek kialakulásához, egyes- vagy kettősszalú DNS lánctöréshez vezetnek, valamint membrán lipidek és fehérjék oxidatív károsodását is eredményezik. Ezen oxidatív sérülések hatására megváltoznak a szignál transzdukciós folyamatok, melyek abnormális sejt proliferációhoz vezetnek. Az UV sugárzás hatására p53 expresszálódik az epidermisben. A p53 egy tumorszuppresszor gén, melynek központi szerepe van a sejtciklus feltartóztatásában és a DNS repair mechanizmusok aktiválásában. Emellett, ha kijavíthatatlan DNS károsodás jön létre, a sejt apoptosist indukálja. A p53 tumorszuppresszor génben bekövetkezett mutációk hatására a sejt által elszenvedett DNS károsodás nagyobb eséllyel marad kijavíthatatlan, illetve a sejtek apoptosist készsége is jelentősen csökken. A p53 mutáció a tumorigenesis első lépése, melyet egyéb tumorszuppresszor génekben, onkogéneknél bekövetkezett mutációk követnek.⁴⁹⁻⁵² Ilyen például a 9. kromoszóma p21 régiójában lévő tumor szuppresszor gén kluszterben (p14ARF, p15INK4b és p16INK4a) bekövetkező mutáció, mely az aktinikus keratosis SCC-vé történő progresszióját segíti elő.⁵³ Emellett funkcióvesztő mutációk a SWI/SNF kromatin átalakítási komplex BRM (SMARCA2) és BRG-1 (SMARCA4) alegységében, melyek a keratinocita differenciációért és tumor szuppresszióért felelősek, elősegítik az aktinikus keratosisok SCC irányába való átalakulását.⁵⁴ Aktivációt eredményező génmutációkat mutattak ki az epidermalis növekedési faktor receptor (EGFR) génjében és a Fyn-ben AK és SCC mintákban, melyek hozzájárultak a keratinocita proliferációhoz és az apoptosist csökkenéséhez. Továbbá a Ras onkogénben aktiváló mutációkat igazoltak SCC-kben, mely a Raf/Mek/Erk útvonal aktivációját eredményezve vezetett SCC kialakulásához.⁵² A PTCH1 fehérje a Sonic hedgehog fehérje receptora, mely a normális fejlődésért és sejtnövekedésért felelős. A PTCH1-ben bekövetkező mutáció is hozzájárulhat az AK SCC irányába történő progressziójához.⁵⁵

Az AK és SCC pathogenesisében az UV-indukálta DNS károsodás mellett az UV-indukálta immunszuppresszió és gyulladásnak is jelentős szerepe van.^{50,52} Ezt erősíti az a tanulmány is, amiben keratinocita-eredetű bőrtumor immunkompetens egér bőrébe való transzplantációját követően a daganat regrediált, míg, ha UV besugárzást követően történt a bőrdaganat transzplantációja az egér bőrébe, akkor a tumor megtapadt és növekedni kezdett.⁵⁶ Megváltozott antigén-prezentáció (antigén-prezentáló sejtek megváltozott morfológiája és a major histocompatibility complex (MHC)-II csoportba tartozó CD40, CD80 és CD86 expressziójának csökkenése a sejt felszínen), Foxp3⁺ regulatórikus T sejtek (Treg) aktivációja állhat a tumor növekedésének és a csökkent immunvédekezésnek a hátterében, melyet az UV-

indukálta szolubilis immunszuppresszív mediátorok, mint az IL-4, IL-10, TNF- α , PGE₂, reaktív oxigén szabadgyökök, thrombocyta-aktiváló faktorok (PAF) felszabadulása, a transz-urokánsav isomerizációja az immunszuppresszív cisz-urokánsavvá, Toll-like receptor (TLR) 3 és TLR4 aktivációja idézhet elő.^{51,52,56,57} Foxp3⁺ Treg-ek fokozott jelenlétét mutatták ki intraepidermalis carcinoma (IEC) és SCC szövetmintákban. Ezen sejtek IL-10 és transforming growth faktor- β (TGF- β) szekréciója révén immunszuppresszív potenciállal bírnak, a CD4⁺ T sejtek és dendritikus sejtek aktivációjának és citokin termelésének gátlását eredményezve.⁵⁸

Krónikus UV sugárzás hatására a napfénynek kitett bőrterületeken a keratinocyta eredetű bőrdaganatok és precancerosisok egy régió belül gyakran multiplex megjelenésűek.¹⁴ Ez a mező carcinogenesis által magyarázható, azaz a már kialakult SCC-k és AK-k mellett a környező bőr keratinocytái is tartalmaznak bizonyos fokú DNS károsodást, amely révén a még épnek tűnő bőrön hónapokkal, évekkel később AK-k, vagy akár SCC-k jelenhetnek meg.¹⁵ Klinikailag és szövettanilag hypertrófiás, pigmentált, atrophias, lichenoid AK és aktinikus cheilitis különíthető el, melyeknél az atípusos keratinocyták egy bizonyos hámrétegig terjednek.^{18,59} Malignusan transzformált keratinocyták töltik ki a hám teljes szélességét, de a basal membránt nem törik át in situ SCC (morbus Bowen) esetén.⁵⁹ Invazív SCC esetén a staging során figyelembe veszik a tumor nagyságát (<2cm, >2cm) és az invázió mélységét (>2mm). Ajkon, fülön, nyálkahártyán (penis, vulva) elhelyezkedő SCC esetén nagyobb az esély az aggresszív lefolyásra.⁵⁹

2.3.2.1. Aktinikus keratosis és laphámsejtes carcinoma immun profilja

A krónikus gyulladás szerepét az AK és SCC kialakulásában döntően HPV16 egér modelleken tanulmányozták.⁶⁰⁻⁶⁵ A humán vizsgálatok száma limitált, melyben az AK-k, IEC és SCC-k immunsejtes összetételét vizsgálták.^{66,67-69} Ezekben nagyrészt a fénykárosodott bőr és IEC-ben lévő immun infiltrátumot hasonlították össze az AK-ban és SCC-ben lévővel.^{66,68,69} A főbb jellemzőket az 2. Táblázat foglalja össze, amely a témában íródott összefoglaló közleményünkben publikált táblázat alapján készült.⁷⁰

2. Táblázat. Immunsejtek megoszlása humán fénykárosodott bőrben, aktinikus keratosisban, intraepidermális carcinomában és laphámsejtes carcinomában NV: nem vizsgált

		Fénykárosodott bőr	Aktinikus keratosis	Intraepidermális carcinoma	Laphámsejtes carcinoma
<i>CD1a⁺ Langerhans sejtek</i>	Takahara és mtsai ⁶⁸	NV	legmagasabb expresszió	közepes expresszió	legalacsonyabb expresszió
<i>Konvencionális dendritikus sejtek</i>	Freeman és mtsai ⁶⁶	legmagasabb expresszió	NV	legalacsonyabb expresszió	alacsony expresszió
	Jang és mtsai ⁵⁸	NV	legalacsonyabb expresszió	magasabb expresszió	legmagasabb expresszió
<i>Plasmacytoid dendritikus sejtek</i>	Freeman és mtsai ⁶⁶	alacsony expresszió	NV	alacsony expresszió	magas expresszió
<i>CD3⁺ T sejtek</i>	Hussein és mtsai ⁶⁷	NV	magas expresszió	NV	közepes expresszió
	Freeman és mtsai ⁶⁶	legalacsonyabb expresszió	NV	legmagasabb expresszió	közepes expresszió
<i>CD4⁺ T sejtek</i>	Freeman és mtsai ⁶⁶	közepes expresszió	NV	magasabb expresszió	legmagasabb expresszió
<i>CD8⁺ T sejtek</i>	Freeman és mtsai ⁶⁶	közepes expresszió	NV	közepes expresszió	alacsony expresszió
<i>TIA-1⁺ cytotoxikus T sejtek</i>	Hussein és mtsai ⁶⁷	NV	közepes expresszió	NV	magas expresszió
<i>CD56⁺ NK sejtek</i>	Freeman és mtsai ⁶⁶	magas expresszió	NV	alacsony expresszió	alacsony expresszió
<i>CD68⁺ makrofágok</i>	Hussein és mtsai ⁶⁷	NV	közepes expresszió	NV	magas expresszió
	Takahara és mtsai ⁶⁸	NV	legalacsonyabb expresszió	közepes expresszió	legmagasabb expresszió
<i>CD20⁺ B sejtek</i>	Hussein és mtsai ⁶⁷	NV	közepes expresszió	NV	magas expresszió
<i>Regulatórikus T sejtek</i>	Freeman és mtsai ⁶⁶	közepes expresszió	NV	közepes expresszió	közepes expresszió
	Jang és mtsai ⁵⁸	NV	legalacsonyabb expresszió	magasabb expresszió	magasabb expresszió
<i>γδ T sejtek</i>	Freeman és mtsai ⁶⁶	közepes expresszió	NV	közepes expresszió	közepes expresszió

A Langerhans sejtek (LC) mennyisége SCC irányába történő progresszió során csökken.⁶⁸ Emellett a CD11c⁺ HLA-DR⁺ konvencionális dendritikus sejtek (cDC) jelenléte is alacsonyabb IEC és SCC szövetmintákban a fénykárosodott bőrrel összehasonlítva.⁶⁶ Ezen megfigyelés egyik magyarázata, hogy a tumorokból a közeli nyirokcsomókba vándoroltak az antigén prezentáló sejtek, hogy a tumor antigének bemutatásával elindítsák az antigén-specifikus immunválasz kialakulását.⁶⁶ Azonban ezt még specifikus, erre irányuló vizsgálatokkal nem erősítették meg. Ráadásul az előző eredményekkel ellenkezően, egy másik munkacsoport, a cDC-k számát szignifikánsan alacsonyabbnak találta AK-kban, mint IEC és SCC mintákban.⁶⁹ Továbbá a BDCA-2⁺ HLA-DR⁺ plasmacytoid DC-k is nagyobb mennyiségben voltak jelen SCC-ben, mint IEC-ben és fénykárosodott bőrben.⁶⁶

A CD3⁺CD56⁺ NK sejteket illetően azok nagyobb számban fordultak elő fénykárosodott bőrben, mint IEC és SCC szövetmintákban.⁶⁶ Ezzel ellentétben, a CD68⁺ makrofágok döntően SCC-ben voltak kimutathatóak.^{67,68}

A hízósejtek száma is megnő a dermisben krónikus UV sugárzás hatására, melyek immunszuppresszív hatásuk révén elősegítik bőrtumor kialakulását.⁶³ Hízósejt- deficiens egér modellben és olyan egerekben, melyekben akadályozták a hízósejtek bőrbe vándorlását, szignifikánsan alacsonyabb volt az SCC-k száma és az UV-indukálta immunszuppresszió mértéke is.^{62,64} AK-ban neutrofilek és hízósejtek jelenléte is megfigyelhető volt, azonban míg a neutrofilek nagyobb számban fordultak elő dysplastikus és carcinoma szövetben, hízósejtek kevesebb számban voltak a tumor szövetben láthatóak.⁶⁰ Ez az előzőekben leírtakkal kissé ellentmondásos, bizonyítva, hogy további vizsgálatok szükségesek a hízósejtek szerepének tisztázására.

HPV16 egerekben az adaptív immunrendszer komplett blokkolása révén elmaradt a krónikus gyulladás a precancerosisokban és csökkent azok tumor irányba való progressziója.⁶⁵ Amikor B lymphocytákat adtak adaptív immunrendszer deficiens HPV16 egereknek, a krónikus gyulladás mellett daganat irányú transzformáció is megfigyelhető volt.⁶⁵ Ez ráirányította a figyelmet a B sejtek szerepére a krónikus gyulladás és malignus progresszió létrehozásában.

Humán AK mintákban is kimutatták CD20⁺ B sejtek jelenlétét, melyek a legnagyobb mennyiségben SCC-ben voltak jelen.⁶⁷

A T sejteket illetően, humán vizsgálatokban a CD3⁺ T sejtek a legnagyobb számban AK-ban és IEC-ben voltak jelen.^{66,67} SCC-kben magasabb volt a CD4⁺/CD8⁺ T sejtek aránya, feltételezést adva, hogy a CD4⁺/CD8⁺ arány diagnosztikus segítség lehet az SCC irányába való progresszió jelzésében.⁶⁶ Egy másik vizsgálatban viszont a CD8⁺ T sejtek száma volt magasabb

SCC-ben és alacsonyabb AK-ban.⁶⁷ A FoxP3⁺ Treg-ek és $\gamma\delta$ T sejtek mennyiségét illetően nem volt jelentős különbség fénykárosodott bőr, IEC és SCC szövetmintákban.⁶⁶ Ezzel ellentétesen, egy másik vizsgálatban magasabb arányban voltak jelen FoxP3⁺ Treg-ek SCC-ben, mint AK-ban és IEC-ben.⁶⁹

Összességében elmondható, hogy immunaktivációra és immunszuppresszióra utaló elemek is megfigyelhetők az AK-k immun infiltrátumában. Az utóbbiak elősegítik az SCC irányába való progressziót.

3. Magas rizikójú populációk

Szervtranszplantált betegek esetén a bőrtumороk kialakulásának kockázata az immunkompetens populációhoz képest a többszörösére emelkedett.^{1, 7, 8} Elsődleges rizikófaktorok a világos bőrtípus, magas kumulatív napfény expozíció, idősebb életkor transzplantációkor, erőteljesebb és hosszabb immunszuppresszió.^{2,7,71,72}

A bőrtumороk kialakulásához hozzájárulnak 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.^{39-41,71,73}

Az SCC kialakulásának esélye 65-szörösre, a BCC-é 10-szeresre, a malignus melanomáé 3,4-szeresre, a Merkel sejtes carcinomáé 5-10-szeresre, a Kaposi-sarcomáé 84-szeresre emelkedett az átlag populációhoz képest.^{7,8} Emellett az SCC precancerosisai, az AK-k is gyakrabban fordulnak elő cornu cutaneum és keratoacanthomák mellett transzplantált betegek körében.³⁴ 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.^{73,74} Gyakran agresszívebben viselkednek és magasabb számban adnak áttétet, ezáltal a mortalitás is nagyobb.³⁴

A multiplex aktinikus keratosissal rendelkező betegek általában idősebbek, I., II. bőrtípussal rendelkeznek és anamnézisükben szerepel a munkájuk vagy kerti munka kapcsán a szabadban eltöltött jelentősebb idő. A krónikus fénykárosodást jelezve, döntően a napfénynek kitett bőrterületeken, mint a fejbőrön, arcon, mellkason a ruhakivágásnak megfelelően, kézhátakon, alkarok feszítő felszínén AK-k jelennek meg a hosszú időn át fennálló UV expozíció hatására. A mező carcinogenesis elve alapján az AK-k melletti még épnek tűnő bőr keratinocytái is tartalmaznak már bizonyos mértékű DNS károsodást, újabb AK-k kialakulását

lehetővé téve abban a régióban.^{14,15} Az AK-k klinikailag megjelenhetnek erythemás macula, alig infiltrált és hámló papula vagy keratotikus papula képében, I., II., III. grádusú AK-ként osztályozva őket Olsen és mtsai nyomán.⁷⁵ A diagnózis felállítása elsősorban a klinikai vizsgálat során végzett makroszkópos és dermatoszkópos vizsgálaton alapul. Amely centrumban elérhető, reflektív konfokális mikroszkóp (RCM) és optikai koherens tomográf (OCT) is segítheti a klinikust.⁴⁷

4. Prevenációs stratégiák

4.1. Szervtranszplantált betegek: fényvédelem, immunszuppresszió módosítás, kemoprevenció

A szervtranszplantált betegeknél a fentebb már részletezett okok miatt a bőrtumorok kialakulásának esélye az immunkompetens populációhoz képest magasabb.^{1,2,7,8} Ezen tumzorok általában a napfénynek kitett bőrterületeken jelennek meg, egy régió belül gyakran multiplex formában és agresszívebben is viselkednek, gyakrabban képeznek áttétet.^{34,71,73,74} A laphámsejtes carcinoma eredetű áttétek incidenciája 5-7% azon betegek körében, akiknek már volt korábban bőrdaganata, illetve ezen betegek 25%-ánál 13 hónapon belül újabb bőrtumor kialakulása várható.^{35,76} Emellett már a transzplantáció előtti bőrtumorok esetén is nagyobb az esély a transzplantáció utáni bőrtumorok kialakulására és a graft működésének leállítására.^{71,77} Ezek a betegek komplex ellátást és bőrgyógyászati gondozást igényelnek.

Az mTOR (mammalian target of rapamycin) -inhibitorok (sirolimus, everolimus) egy újabb gyógyszer csoportot képeznek, melyeket a transzplantáció során alkalmaznak. Ezek a szerek az FKBP12-höz kötődve gátolják az mTOR-kinázt, ezáltal gátolják a sejtciklus G0-G1 átmenetét, a lymphocytá proliferációt, az antitesttermelést és az UV-indukált MMP1-t. Ezáltal 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 átállítása javasolt.^{34,73,74} Évente több keratinocytá eredetű bőrtumor megjelenése esetén szóba jön szisztémás retinoid beállítása is.⁷⁸

Az utóbbi években vizsgálták a nikotinamid (B3 vitamin) hatását olyan betegek körében, akiknek több keratinocytá eredetű bőrdaganat eltávolítása volt korábban, és azt találták, hogy napi 2x500mg nikotinamid csökkentette az AK-k, SCC-k, és BCC-k incidenciáját

a 12 hónapos vizsgálati periódusban.⁷⁹ Azonban a szervtranszplantált populációra vonatkozóan kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a nikotinamid preventív hatását illetően.⁸⁰

Emellett a definitív tumorok sebészeti ellátása és mező terápiák alkalmazása szükségesek a mező carcinogenesis hatékony kezelése céljából.^{2,8,34,35} Mindazonáltal legalább 50 faktoros (SPF50) fényvédő alkalmazására is bátorítani kell a betegeket.⁸¹ Egy tanulmányban az AK-k incidenciájának csökkenéséről számoltak be 2 éven át SPF>50 fényvédő alkalmazását követően.⁸² 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.^{12,34,83-86}

Az évenkénti bőrgyógyászati vizsgálatok számát a beteg rizikófaktorainak függvényében kell meghatározni.^{19,34} A korábbi bőrtumorokra, napégésre és napfény expozícióra vonatkozó kérdések mellett a betegek bőrtípusának meghatározásával magas, közepes és alacsony kockázatú betegcsoportokat kell létrehozni és a bőrgyógyászati vizsgálatok rendszerességét ezen csoportoknak megfelelően kell meghatározni.⁷⁸ Korábbi összefoglaló publikációkban a transzplantáció előtti UV expozíció mértékének felmérését is javasolták a bőrtumorok kialakulására vonatkozó rizikó meghatározása céljából.^{12,87}

Sajnálatos módon standardizált oktatási anyagok a szervtranszplantáltak részére nem állnak rendelkezésre.^{7,9} A webhelyek száma is limitált, ahol felhívják a figyelmet a fokozott bőrtumor kockázatra, illetve ahol információk vannak a helyes fényvédelmi szokásokra és önvizsgálatra vonatkozóan.¹⁰

Az elmúlt években sok publikáció született a különböző oktatási módszerek eredményességéről. Eddig egészségügyi mobil applikáció alkalmazásával, videofelvételek vetítésével, majd emlékeztető emailek kiküldésével, bőrtumorokról készült képekkel, fényvédelemre vonatkozó szóróanyagok, és munkafüzetek adásával történtek próbálkozások a betegek oktatását illetően.^{11,13,88-93} Ezen vizsgálatokban több-kevesebb sikerről számoltak be a fényvédelmi módszerek alkalmazását illetően a betegek részéről, mely sajnos az oktatást követően sem javult teljes mértékben.^{11,13,88-93} Nincs olyan publikáció, amelyben már a transzplantáció előtt felmérték a betegek fényvédelmi szokásait, majd pedig oktatásban is részesítették őket. Habár egy közlemény kihangsúlyozza ezen betegcsoport oktatásának fontosságát.¹² Ezzel a módszerrel talán növelhető lenne a compliance-ük és csökkenne a fényexpozíció mértéke, valamint javulna a fényvédelmi módszerek alkalmazása.

Emellett készültek olyan tanulmányok is, amelyek a transzplantált betegeket gondozó orvosok és bőrgyógyászok szorosabb együttműködésének szükségességére hívták fel a figyelmet.^{76,94}

4.2. AK-k kezelése – mező terápia

Mező terápiák, mint a fotodinámiás terápia (PDT), lokális 5-fluorouracil, imiquimod, 3%-os diclophenac, ingenol mebutat alkalmazása révén ezen területek hatékonyan kezelhetők.⁹⁵⁻⁹⁷ Magyarországon jelenleg az 5%-os imiquimod és az 5-fluorouracil tartalmú lokális készítmények elérhetőek a PDT mellett.

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.⁹⁸ Emellett a dermisre kifejtett indirekt hatások (kollagéntermelés és az elasztikus rostok lebontásának fokozása) által a fotoaginget is javítja.⁹⁹ Megfelelő terápiás hatékonysága mellett kiváló kozmetikai eredményt ér el.^{100,101} Ablatív frakcionált lézer előkezeléssel, feltehetően a fényérzékenyítő anyag epidermisbe való jobb penetrációja révén, magasabb komplett remissziós arány érhető el.^{102,103}

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.⁶⁶ Állatmodellekben kimutatták, hogy PDT kezelés hatására változik az AK-k, SCC-k immunsejtes összetétele.^{70,104} Emellett azonban nagyon kevés tanulmány van, melyben a PDT ép humán bőrre és AK-ra kifejtett immunológiai hatását vizsgálták.^{70,105}

A kezelési lehetőségeket tekintve, az egy régió belüli AK számtól függően választhatunk a kezelési lehetőségek közül. Ha kevesebb mint öt AK van jelen, elsősorban cryoterápia, hyperkeratotikus AK esetén elektrodisszekció kürettázssal ajánlott. Ha viszont a számuk meghaladja a hatot, illetve, ha krónikusan napfénykárosodott bőrről van szó, akkor mező kezelés ajánlott.^{3,95,106,107} A mező terápia által nemcsak a szabad szemmel látható AK-k, hanem a környező, valószínűleg már bizonyos fokú DNS károsodást tartalmazó bőr is hatékonyan kezelhető.⁹⁶

PDT, cryoterápia mellett dönthetünk szövettanilag igazolt Mo. Bowen esetén is sebészeti excisió helyett, SCC esetén azonban az elsődlegesen választandó terápia a megfelelő biztonsági zónával végzett sebészeti excisió.^{59,108,109} A cryoterápia, ingenol mebutát, 5-fluorouracil (5-FU) és 5%-os imiquimod, illetve a PDT a szuperficiális BCC arra alkalmas eseteiben, az 5%-os imiquimod és a PDT a noduláris BCC egyes eseteiben szintén alkalmazható.^{47,59}

4.2.1. Fotodinámiás terápia (PDT)

A PDT-hez fényérzékenyítő anyag, fényforrás és oxigén szükséges. A fényérzékenyítő anyagot tekintve bőrgyógyászati indikációban kétféle anyag használatos, az 5-aminolevulinsav (5-ALA) és a methyaminolevulinsav (MAL). Krém, gél és folyadék formájában érhetőek el. Az inkubációs idő általában három óra. A kezelendő terület megvilágítása történhet kék (USA-ban) vagy vörös fényel (Európában).¹⁰⁰ Halogén és LED lámpák mellett IPL és lézer készülék is szolgálhat fényforrásként.¹⁰⁰ Emellett a napfényt is használhatjuk megvilágításra, mellyel a PDT egyik legkellemetlenebb mellékhatása, a fájdalom jelentősen csökkenthető, de a terápiás hatékonyság közel azonos a konvencionális PDT-vel.¹¹⁰⁻¹¹² A gyorsabban osztódó pre malignus és malignus sejtek mellett a tumor stroma sejtek is felveszik a fényérzékenyítő anyagot és protoporphyrin IX-é (PpIX) alakítják át, amelyet a fényel megvilágítva, oxidatív biomolekulák, reaktív oxigén szabadgyökök felszabadulása követ. A szövetek destrukciója apoptózis, necrosis és autofágia révén is bekövetkezhet.^{98,100,113} Emellett indirekt hatásként a szöveti vaszkulátúra destrukcióját is kiváltja lokális akut gyulladás indukciója és a veleszületett és adaptív immunrendszer aktiválása mellett.⁹⁸ Ezáltal nemcsak maga a precancerosis kezelhető, hanem megelőzhető egy újabb kialakulása.¹¹⁴

Az immunrendszer aktivációja mellett a PDT immunszuppresszív hatásáról is vannak irodalmi adatok.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Egér kontakt hyperszenzitivitási modellben vizsgálva, nemcsak a korábban PDT-zett bőrön, de a távolabbi nem kezelt bőrön sem volt kontakt hyperszenzitivitási reakció kiváltható.¹¹⁵ A PAF mellett más PAF receptor ligandok felszabadulását is igazolták a PDT-vel kezelt területen, mely a szisztémás immunszuppresszióhoz hozzájárulhatott.¹¹⁷ Egészséges önkénteseken vizsgálva a PDT immunszuppresszív hatását, 5-ALA és MAL-PDT-t követően is, a besugárzott területen a pozitív Mantoux-reakció szuppresszióját figyelték meg.¹¹⁶ Egy további vizsgálat a PDT indukálta immunszuppresszió dózis-függőségét igazolta. Alacsony energiával megvilágítva a bőrt MAL-PDT során, nem vezetett a pozitív Mantoux-reakció csökkenéséhez.¹¹⁸

Az epidermális direkt és a dermisre kifejtett indirekt hatások révén javítja a fotoaginget.⁹⁹ A PDT által kiváltott fototoxikus reakció eredményeként az epidermis leválik, ezáltal a pigment eltérések javulnak és a bőr egyenetlensége is csökken. A dermisben pedig a kollagéntermelést és az elasztikus rostok lebontását fokozza.⁹⁹ Kiváló kozmetikai eredménnyel gyógyul, hypo/hyperpigmentációval, hegek kialakulásával ritkán kell számolni.^{100,101} Terápiás hatékonysága irodalmi adatok alapján 59-92% közötti, azonban egy év elteltével a rekurrencia 17% körüli.^{3,96,97,119} Frakcionált ablatív lézer előkezeléssel azonban hatékonysága jelentős mértékben növelhető. Feltehetően a frakcionált lézer kezelést követően keletkező apró

lyukakon át a fényérzékenyítő anyag penetrációja hatékonyabb, ezáltal 87-100% közötti komplett remissziós arány várható.^{102,103}

PDT kezelést követően változik mind AK-ban, mind SCC-ben az immunsejtek összetétele.

24 órával a PDT kezelést követően jelentősen emelkedett a CD1a⁺ DC-k száma a kezelt SCC-kben.¹²⁰ Emellett a DC-k érését (MHC-II, CD80, CD86 expressziójának fokozódása és interferon (IFN)- γ , IL-12 citokinek szekréciója) is kimutatták ALA-PDT kezelés hatására.¹²¹ A korábban már említett immunuszpresszív hatás révén az LC-k számának jelentős csökkenését és alakjának megváltozását (lekerekített forma, dendritek hiánya) észlelték 1 nappal a PDT-t követően egér kontakt hyperszenzitivitási modellben.¹¹⁵ Az LC-k száma 5 nappal később kezdett el emelkedni és 2 hét múlva érte el a kiindulási szintet. Eközben a CD11c⁺ DC-k száma megemelkedett a draináló nyirokcsomókban 24 órával a PDT-t követően.¹¹⁵ A PDT lehetséges immunuszpresszív hatását egészséges emberben is vizsgálták.¹⁰⁵ Egészséges önkéntesek bőrének ALA-PDT kezelését követően 24 órával az LC-k számának csökkenését igazolták.¹⁰⁵ Mindemellett eddig humán vizsgálatok a PDT DC-kre kifejtett immunológiai hatásáról AK és SCC szövetmintákban nem állnak rendelkezésre.

A PDT által kiváltott akut fázis reakció részeként neutrofilek áramlanak a kezelt területre, illetve a komplement kaskád is aktiválódik proinflammatorikus citokinek (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8) és arachidonsav metabolitok felszabadulása mellett, a neutrofilek kemotaxisát elősegítve.¹²²⁻¹²⁴

Humán egészséges bőr és AK PDT kezelését követően 4, illetve 3 órával jelentős neutrofil infiltráció volt látható a dermisben, melyek száma 24 órával, illetve 3 nappal később közel a kiindulási szintre csökkent.^{105,125}

A PDT kezelés hatására egészséges humán bőrben, egér SCC modellben, és fénykárosodott bőrből származó keratinocytáknak tenyésztésben is proinflammatorikus citokinek, mint az IL-6, IL-1 β és TNF- α felszabadulását tapasztalták.^{105,120, 124, 126} Ezen citokinek nemcsak a tumorelles immunválaszt, hanem a mátrix metalloproteináz-1 (MMP-1) expressziójának csökkentése révén a kollagéntermelést is fokozták. Ezáltal a fotorejuvenációs hatás kiváltásában is szerepet játszanak.¹²⁷ AK MAL-PDT kezelését követően a perifériás vérben azonban nem emelkedett az IL-6 szintje.¹²⁸

A T sejteket tekintve, a CD4⁺ és CD8⁺ T sejtek száma is emelkedett 4 órával egészséges emberi bőrön végzett PDT-t követően.¹⁰⁵ Egér SCC modellben is ALA-PDT kezelést követően 24 órával és 1 héttel a CD4⁺ és CD8⁺ T sejtek számának jelentős emelkedése volt megfigyelhető.^{104,120} Egy humán vizsgálat történt eddig mindössze, amelyben a Treg-ek számát

vizsgálták multiplex AK-val rendelkező betegek perifériás vérében MAL-PDT kezelést követően, azonban nem találtak jelentős változást a Treg-ek számát és funkcióját illetően.¹²⁸ Humán AK szövetmintákon végzett vizsgálatok a T sejt összetételre vonatkozóan hiányoznak.

A PDT immunsejtekre gyakorolt hatását az eddig megjelent közlemények alapján a 3. Táblázatban foglaltuk össze.⁷⁰

3. Táblázat PDT hatása az immunsejtekre

<i>Langerhans sejtek</i>	<i>Konvencionális dendritikus sejtek</i>	<i>CD4⁺ T sejtek</i>	<i>CD8⁺ T sejtek</i>	<i>Neutrofilek</i>	Modell	Irodalmi hivatkozások
csökkent 24 órával a PDT-t követően a kezelt oldalon	megnövekedett a draináló nyirokcsomókban 24 órával a PDT-t követően				egér kontakt hyperszenzitivitás modell (CHS)	Hayami és mtsai ¹¹⁵
megnövekedett 24 órával az ALA-PDT-t követően a kezelt oldalon		megnőtt 1 héttel PDT után	megnőtt 1 héttel PDT után		SCC egér modell	Wang és mtsai ¹²⁰
csökkent 24 órával a PDT-t követően a kezelt oldalon		megnőtt 4 órával a PDT után	megnőtt 4 órával a PDT után	PDT után 4 órával nőtt, majd 24 óra múlva csökkent	egészséges humán bőr	Evangelou és mtsai ¹⁰⁵
				3 órával később nőtt, majd 3 nappal a PDT után csökkent	humán aktinikus keratosis	Nakaseko és mtsai ¹²⁵
		megnőtt 24 órával a PDT után	megnőtt 24 órával a PDT után		SCC egér modell	Bhatta és mtsai ¹⁰⁴

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) fotoageing és AK-k kezelésében, valamint az AK-k kialakulásának megelőzésében mutatott hatékonyságának összehasonlító klinikai, hisztopatológiai és immunhisztokémiai vizsgálata, korrelációk elemzése.

Betegek és módszerek

1. Betegek

1.1. 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).

1.2. 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 (engedélyszám: 030174/2014/OTIG) engedélyezte. 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.

2. Módszerek

2.1. Kérdőív és bőrdaganatok felmérése

Vizsgálatunkkal a transzplantáció előtti és utáni fényvédelmi és napozási szokásokra vonatkozó különbségek feltárását céloztuk meg, különös tekintettel arra, hogy a betegek részesültek-e felvilágosításban a transzplantáció előtt a fokozott bőrdaganat rizikóra vonatkozóan, illetve, hogy volt-e korábban bőrtumor eltávolításuk. 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 immunszuppresszív 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 mtsai¹²⁹, Terhorst és mtsai¹³⁰, valamint Mihalis és mtsai¹³¹ 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 mtsai¹³² nyomán az alábbi tényezőkön alapult:

- lakóhely napos helyen=1, nem napos helyen=0
- foglalkozási napfény expozíció: soha=0, <20 óra/hét=1, >20 óra/hét=2
- szabadidős napfény expozíció: soha=0, <20 óra/hét =1, >20 óra/hét =2
- 4 életperiódusban a pontok száma: <20 év, 20-40 év, 41-60 év, >60 év;
- a maximum érték 24 volt
- rizikó csoportok: >10: magas; 6-10: közepes; <6: alacsony

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

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

A betegek demográfiai adatai 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 keratosisos 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/cm² 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.

2.3. A photoageing és AK-k klinikai értékelése

A 11 beteg 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 publikációja⁷⁵ nyomán történt. A fotoaging objektív jeleinek értékelése a kezelés előtt és kezelés után 3 és 12 hónappal történt Dover és mtsai¹³³, valamint Zane és mtsai¹³⁴ által meghatározott 5 pontos fénykárosodás skála alapján. 6mm-es punch biopsziák történtek lidocain-hydrochloridos helyi érzéstelenítésben 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 mind a 11 beteg esetén. Egy betegtől összesen 5 szövetszövetminta kivétele történt a 3 időpontban.

2.4. Hisztológia, immunhisztokémia

A 10%-os formaldehydben fixált, paraffinba ágyazott szövetszövetmintákból 3 µm vastagságú metszeteket készítettünk. Deparaffinálást követően az endogén peroxidáz aktivitás blokkolása 3%-os H₂O₂-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 ImmPACTTM NovaREDTM 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⁺ Langerhans sejtek számát, és a dermális CD3⁺, CD4⁺ és CD8⁺ 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.

2.5. Statisztikai számítás

A szervtranszplantált betegekre vonatkozó felmérésben a százalékok és átlag±standard deviáció kiszámítása leíró statisztikai módszerrel történt. Chi-négyzet és Fisher's exact tesztet használtunk a kategórikus változók és független t-tesztet a folyamatos változók értékeléséhez. A statisztikai szignifikanciát 5%-os szignifikancia szinten állapítottuk meg. Az ábrákon a frekvenciákat 95%-os konfidencia intervallummal (CI) jelöltük. Ha a 95%-os konfidenciaintervallumok nem fedtek át, a különbségeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. A vesetranszplantáció után a teljes napterhelést befolyásoló tényezőket multinomiális logisztikus regresszióval határoztuk meg. 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.

A fotodinámiás terápia értékelése során az adatok eloszlásának vizsgálata Kolmogorov-Smirnov tesztel, a kategórikus változóké Fisher's exact tesztel történt. A terápiás hatékonyság értékelését Wilcoxon tesztel végeztük. A sejtszámok változásának vizsgálata a kezelést követően Friedman és Dunn's post hoc tesztekkel történt. A terápiás hatékonyság, valamint a kezdeti p53, Ki67, CD3, CD4, CD8 and CD1a sejtszámok közötti korreláció fennállásának vizsgálata Spearman's rank korrelációs tesztel történt. A szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt. A statisztikai elemzést SPSS 25 (SPSS csomag Windowshoz, Release 25.; SPSS, Chicago, IL, USA) programmal végeztük.

Eredmények

1. A Debreceni Egyetem Transzplantációs Centrumban gondozott szervtranszplantált betegek bőrtumorainak epidemiológiája és primer prevenció felmérése

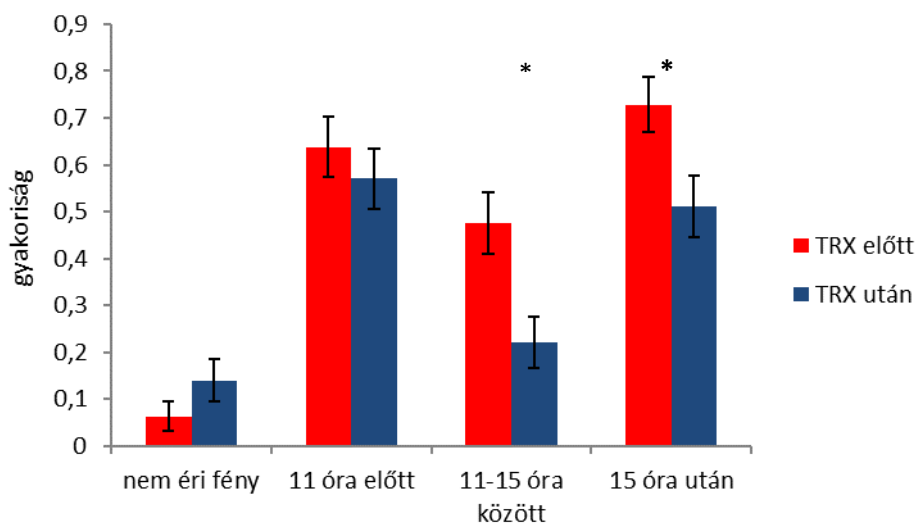
1.1. Beteg populáció

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. A transzplantáció után közvetlenül calcineurin inhibitor (CNI), mycophenolate mofetil (MMF)/azathioprin és szteroid kombinált immunszuppresszív terápiában részesültek. 2005 előtt transzplantált betegnél a CNI mindig cyclosporin A (CsA), 2006 és 2010 között transzplantáltnál CsA vagy tacrolimus (TAC), 2011 után transzplantáltnál pedig TAC volt. 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.

1.2. Napfény expozíció mértéke a transzplantáció előtt és után

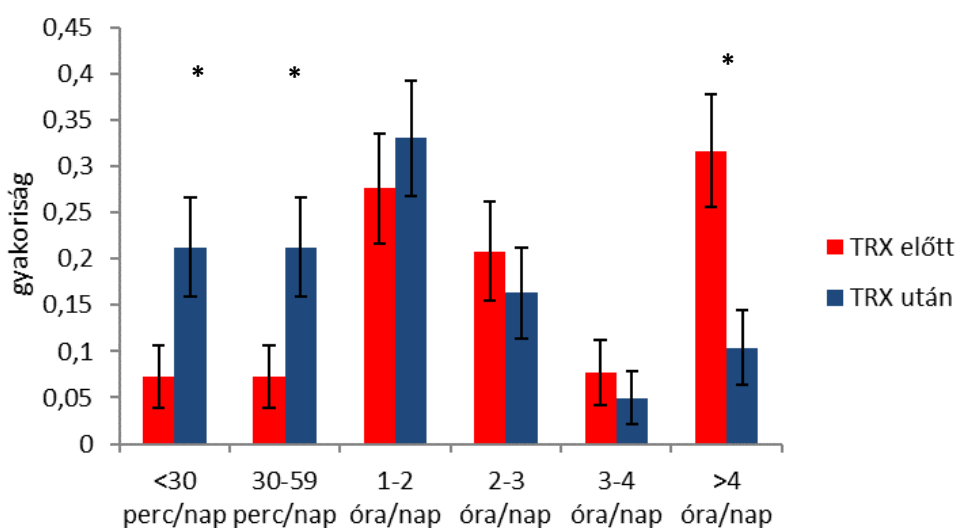
A transzplantáció előtti és utáni foglalkozási, szabadidős (munka utáni és hétvégi), valamint nyaralás alatti napfény expozíció mértékének meghatározása 4 élet periódusban történt a teljes napterhelésre vonatkozó érték (TSB) számítása mellett. Munkanapon, szignifikánsan több beteg volt kitéve napfény expozíciónak 11 és 15 óra között és 15 óra után (1. Ábra). A transzplantáció (TRX) előtt szignifikánsan több betegnek volt több mint napi 4 óra napfény expozíciója (2. Ábra). 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.

Egy munkanapon milyen napszakban érte napfény a bőrét?



1. Ábra. Napfény expozíció időszaka munkanapon

Nyáron munkanapon mennyi ideig érte napfény a bőrét?



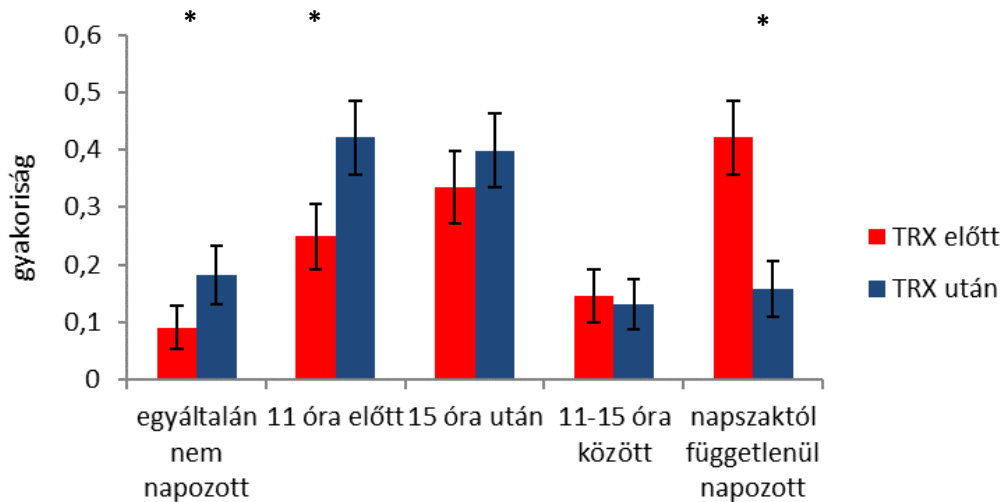
2. Ábra. Napfény expozíció időtartama munkanapon

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 (3., 4. Ábra). A transzplantáció után viszont a

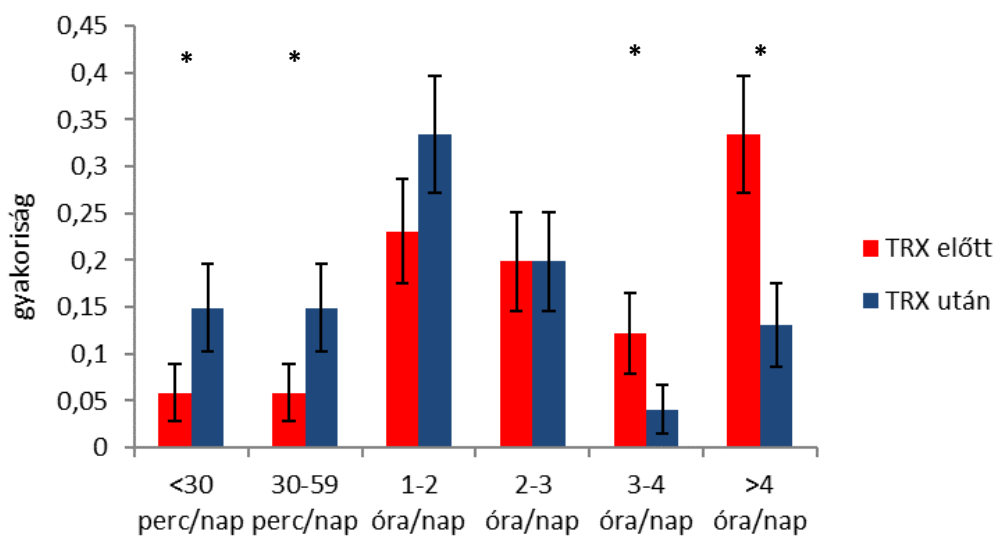
betegek jelentős többsége számolt be arról, hogy nyáron szabadidőben/ hétvégén egyáltalán nem napozott vagy csak 11 óra előtt érte napfény a bőrét, illetve maximum 1-2 órát töltöttek a napon.

Nyáron szabadidőben/hétvégén mikor érte napfény a bőrét?



3. Ábra. Napfény expozíció időszaka szabadidőben/hétvégén

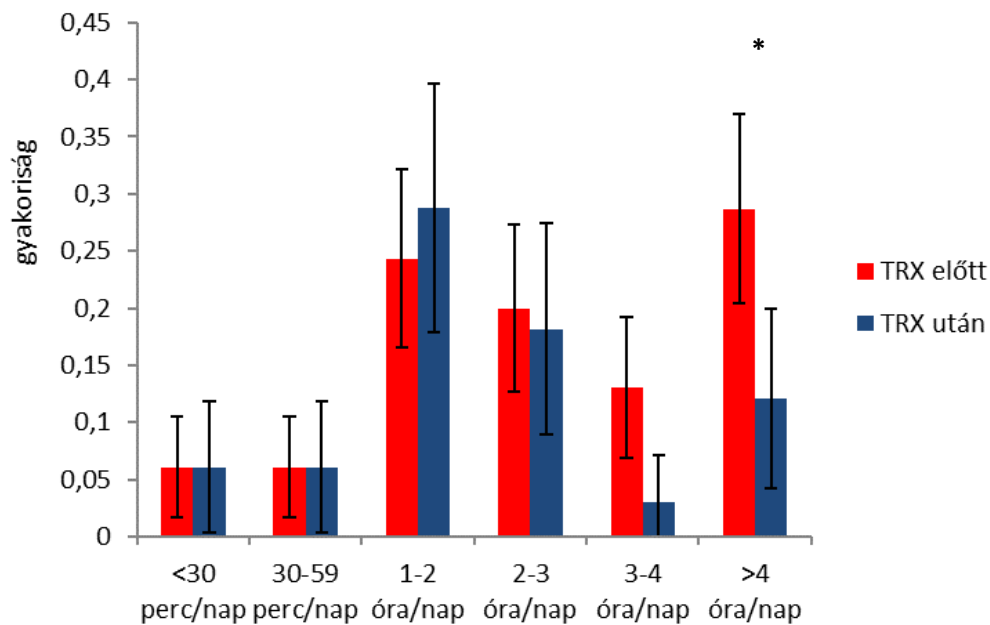
Nyáron szabadidőben/hétvégén mennyi ideig érte napfény a bőrét?



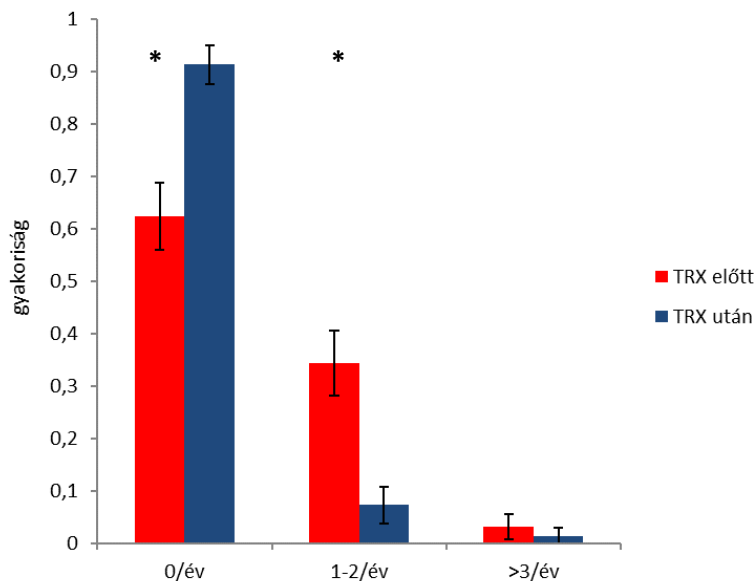
4. Ábra. Napfény expozíció időtartama szabadidőben/hétvégén

Szignifikánsan több beteg ment el nyaralni és töltött legalább 4 óra hosszát a napon többnyire napszaktól függetlenül, a transzplantáció előtt (5. Ábra). 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 (6. Ábra).

Nyáron nyaralás során mennyi ideig tartózkodott a napon?



5. Ábra. Napfény expozíció időtartama nyaralás során



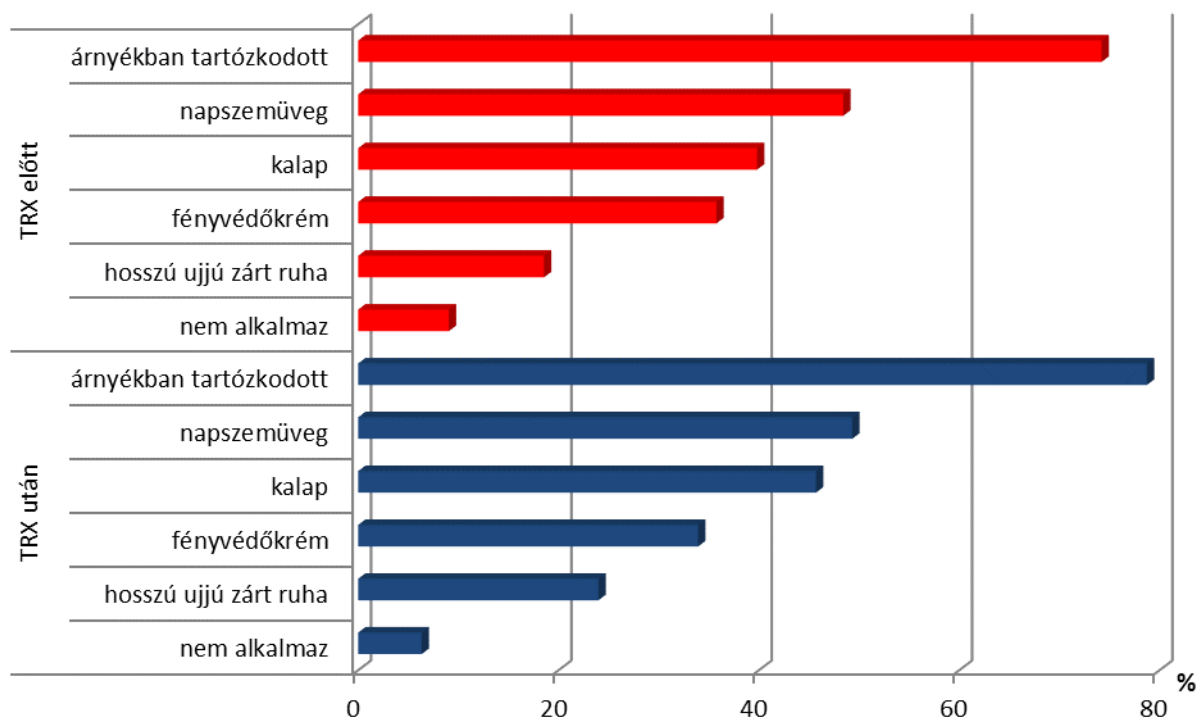
6. Ábra. Napégések száma évente

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.

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 (7. Ábra). Azok a betegek, akik használtak fényvédőt, döntően SFP 15-30 és SPF 30 készítményeket alkalmaztak, szinte csak nyáron. Mindössze 12,7%-uk használt mindig fényvédőt a transzplantáció előtt.

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%) (7. Ábra). 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.

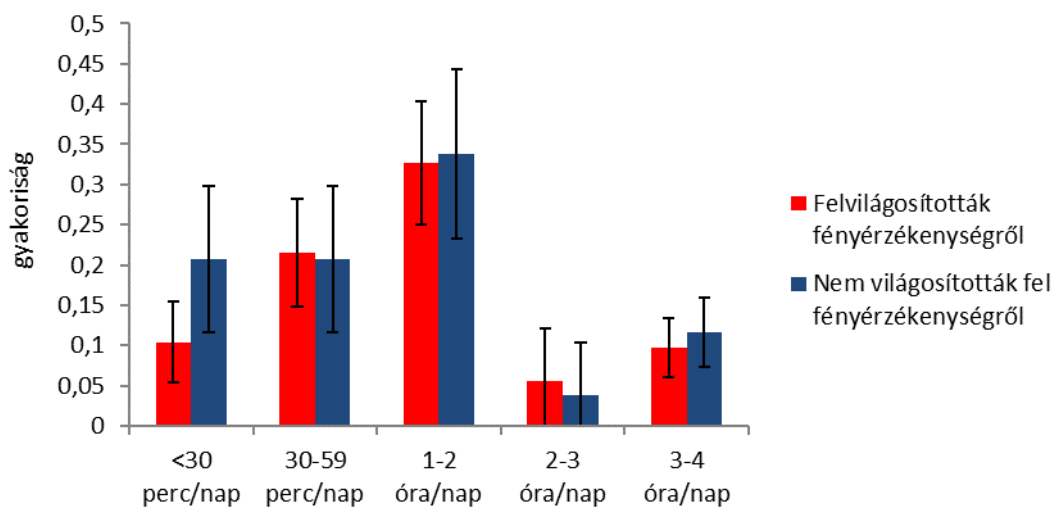


7. Ábra. Fényvédelmi módszerek transzplantáció előtt és után

1.4. Felvilágosítás a fokozott bőrdaganat rizikóra vonatkozóan

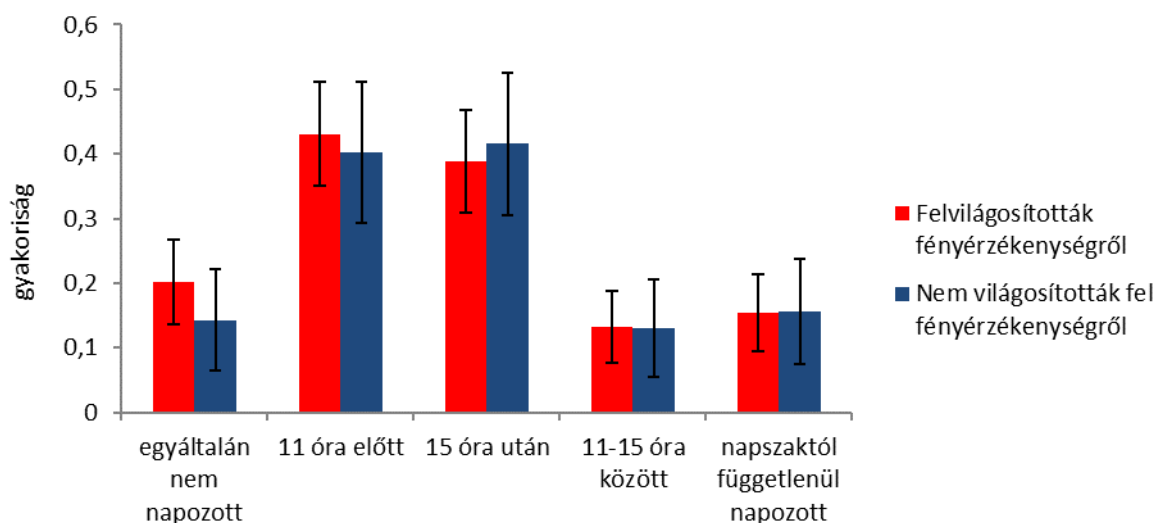
A betegek 65,2%-a válaszolta, hogy részesültek felvilágosításban a fokozott bőrtumor rizikóra vonatkozóan a transzplantációkor a transzplantációt végző orvos által. Azonban ezek a betegek nem alkalmaztak hatékonyabb fényvédelmi módszereket, és nem volt szignifikáns különbség a napfény expozíció időtartamában és időszakában sem a nem-oktatott betegekhez képest a transzplantáció után (8, 9, 10. Ábra, 4. Táblázat).

Nyáron munkanapon mennyi ideig érte napfény a bőrét TRX után?



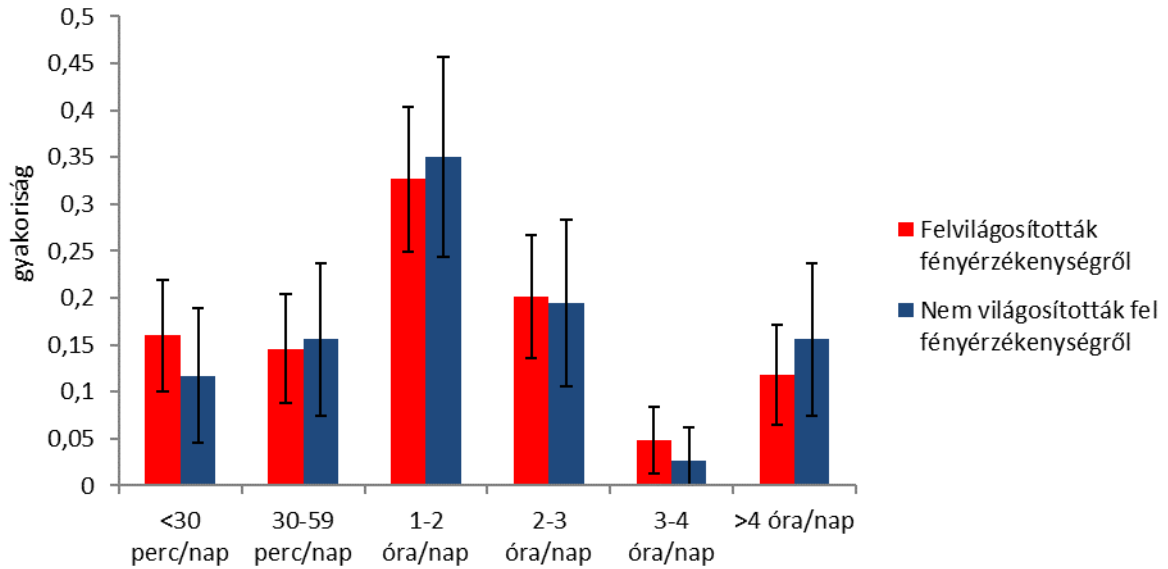
8. Ábra. Napfény expozíció időtartama munkanapon

Nyáron szabadidőben/hétvégén mikor érte napfény a bőrét TRX után?



9. Ábra. Napfény expozíció időszaka szabadidőben/hétvégén

Nyáron szabadidőben/hétvégén mennyi ideig érte napfény a bőrét TRX után?



10. Ábra. Napfény expozíció időtartama szabadidőben/hétvégén

4. Táblázat. Fényvédelmi módszerek

	Felvilágosított betegek %	Nem felvilágosított betegek %	p-érték
Fényvédő krém alkalmazása	36,11	29,87	0,351
Hosszú ujjú ruházat viselése	25,00	22,08	0,628
Kalap hordása	43,75	49,35	0,426
Napszemüveg viselése	47,92	51,95	0,568
Árnyékban tartózkodás	79,86	76,62	0,575
Nem alkalmazott fényvédelmet	5,55	7,79	0,515

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 (5. Táblázat). A betegek többségének Fitzpatrick II (41,4%) és III (51,7%) bőrtípusa volt.

5. Táblázat. Bőrtumorok jellemzői

Bőrtumorok	Betegek száma	Tumorok száma (%)
BCC	17	46 (47,4)
SCC és SCCis	17	40 (41,2)
BSC	4	7 (7,2)
Kaposi sarcoma	2	NA
Melanoma malignum (LMM, MMis)	2	2 (2,1)
Lokalizáció		%
Fej/nyak régió		60,8
Felső végtagok		23,7
Törzs		8,2
Alsó végtagok		7,2

SCCis: laphámsejtes carcinoma in situ; BSC: basosquamocelluláris carcinoma

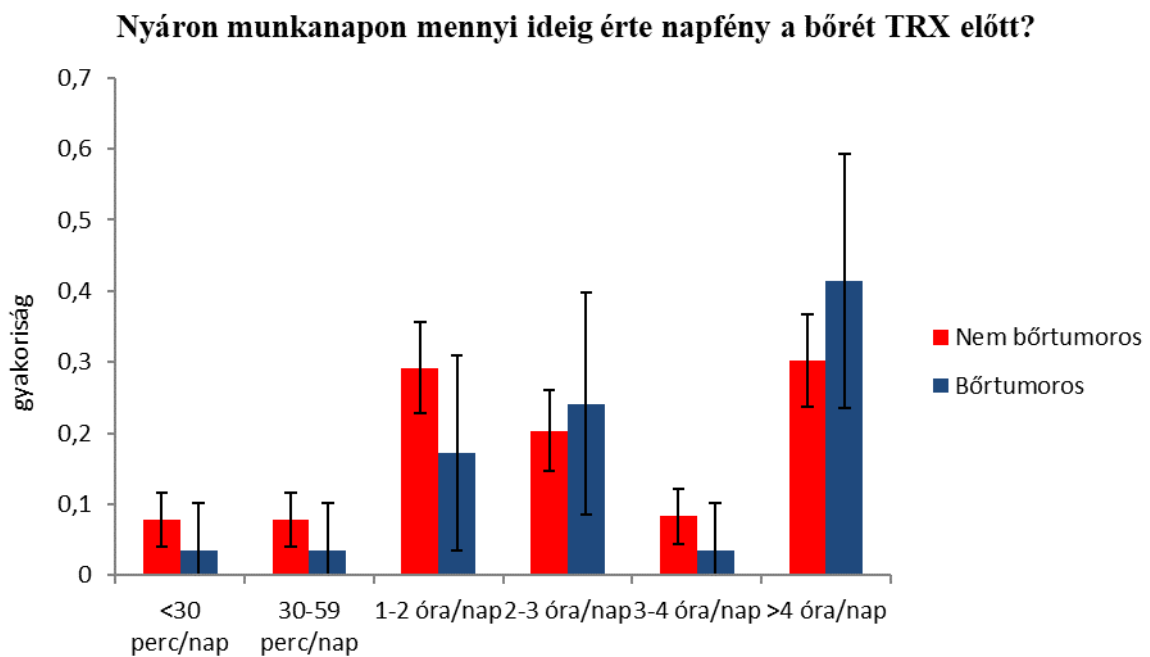
LMM: lentigo maligna melanoma; MMis: melanoma malignum in situ

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±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±9,1 év) azoknál, akiknek nem volt még bőrdaganata (43,6±14,4 év), illetve hosszabb volt náluk az immunszuppresszió időtartama (156,3±71,3 hónap versus 91,0±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

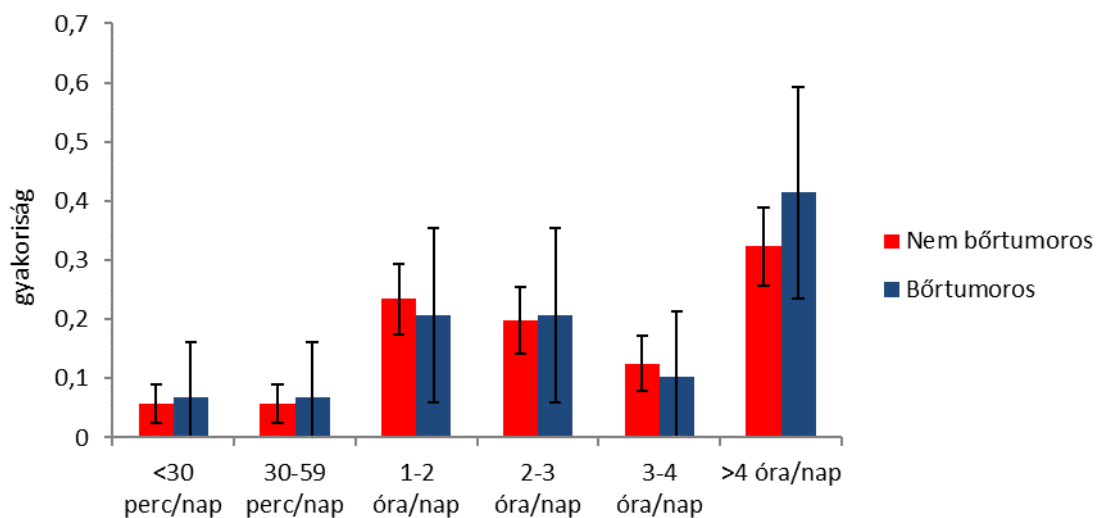
munkahelyi napfény expozíció időtartamát és időszakát illetően a bőrtumoros és nem bőrtumoros betegcsoportokban (11., 12. Ábra).

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 (6. Táblázat).



11. Ábra. Napfény expozíció időtartama transzplantáció előtt munkanapon

Nyáron szabadidőben/hétvégén mennyi ideig érte napfény a bőrt TRX előtt?



12. Ábra. Napfény expozíció időtartama transzplantáció előtt szabadidőben/hétvégén

6. Táblázat. Fényvédelmi módszerek

Fényvédelmi módszerek	Összes beteg		Bőrdaganat miatt operált betegek	
	Transzplantáció előtt N (%)	Transzplantáció után N (%)	Transzplantáció előtt N (%)	Transzplantáció után N (%)
Árnyékban tartózkodás	164 (74,2)	174 (78,7)	21 (72,4)	25 (86,2)
Napszemüveg viselése	107 (48,4)	109 (49,3)	12 (41,4)	11 (37,9)
Kalap hordása	88 (39,8)	101 (45,7)	14 (48,3)	13 (44,8)
Fényvédő krém alkalmazása	79 (35,8)	75 (33,9)	9 (31,0)	12 (41,4)
Hosszú ujjú ruházat viselése	41 (18,6)	53 (24,0)	8 (27,6)	10 (34,5)
Nem alkalmazott fényvédelmet	20 (9,1)	14 (6,3)	4 (13,8)	2 (6,9)

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

2.1. Betegpopuláció

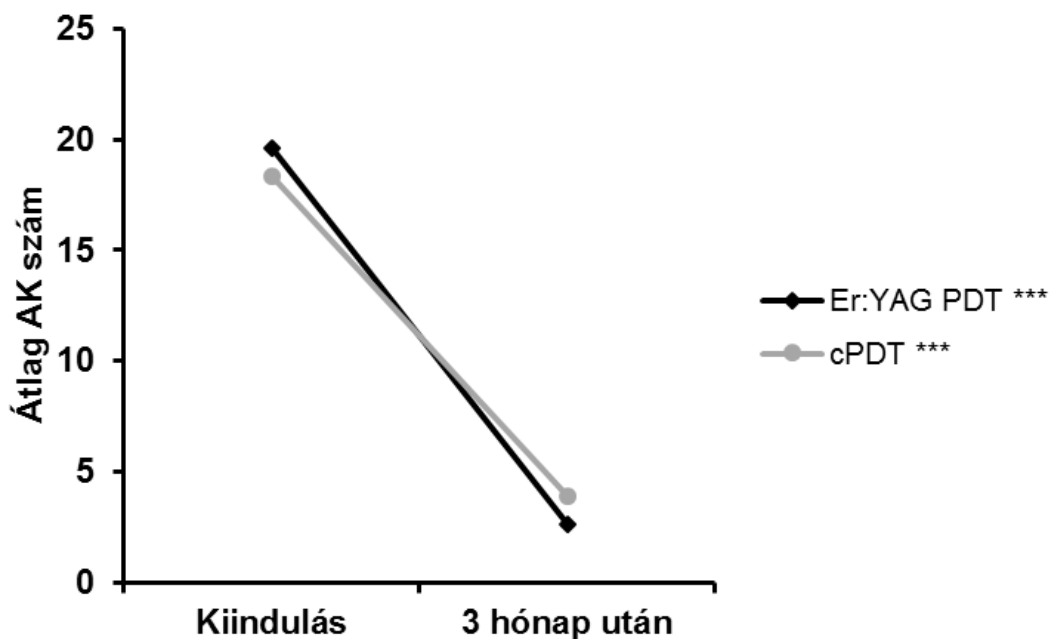
Tizenegy beteg, hét nő és négy férfi vett részt a vizsgálatban. A betegek átlag életkora $77 \pm 6,9$ év volt. Összesen 427 AK kezelése történt a vizsgálat során. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési oldalon lévő kiindulási AK számban ($p=0,769$). A betegekre vonatkozó jellemzőket az 7. Táblázat tartalmazza.

7. Táblázat. Er:YAG-AFL-PDT-vel és cPDT-vel kezelt betegek jellemzői

Betegek	Életkor	Nem	Kezelt terület	Er:YAG – AFL-PDT			cPDT		
				Kezdeti AK szám	AK szám 3 hónappal a kezelés után	AK szám 12 hónappal a kezelés után	Kezdeti AK szám	AK szám 3 hónappal a kezelés után	AK szám 12 hónappal a kezelés után
1	78	N	Alkar	12	1	0	8	4	0
2	85	F	Arc	10	4	5	8	3	6
3	82	F	Fejbőr	19	1	3	17	4	5
4	81	F	Fejbőr	11	0	2	10	0	3
5	72	F	Kézhát	21	2	10	23	2	14
6	81	N	Alkar	28	0	14	27	1	9
7	70	N	Kézhát	11	0	2	9	1	4
8	73	N	Arc	14	0	0	22	0	0
9	87	N	Arc	28	13	28	26	13	20
10	78	N	Alkar	19	0	0	13	3	0
11	64	N	Kézhát	43	8	15	39	12	15

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 (13. Ábra). 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.

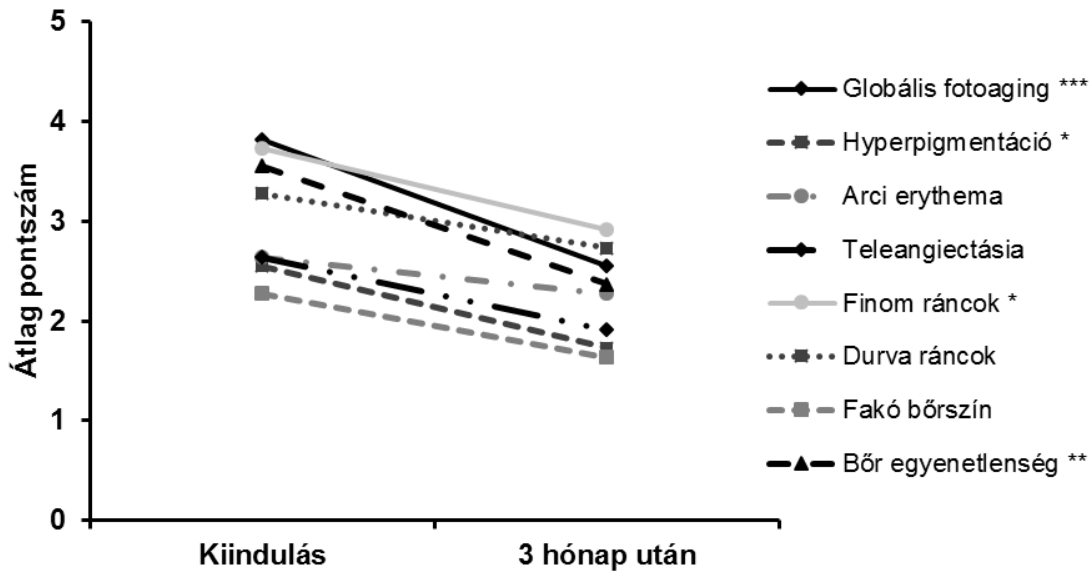


13. Ábra. Er:YAG-AFL-PDT és cPDT kezelés előtt és 3 hónappal később az AK-k átlagos száma *** $p < 0,001$

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

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 (14. Ábra). A két kezelés hatása között nem volt különbség.

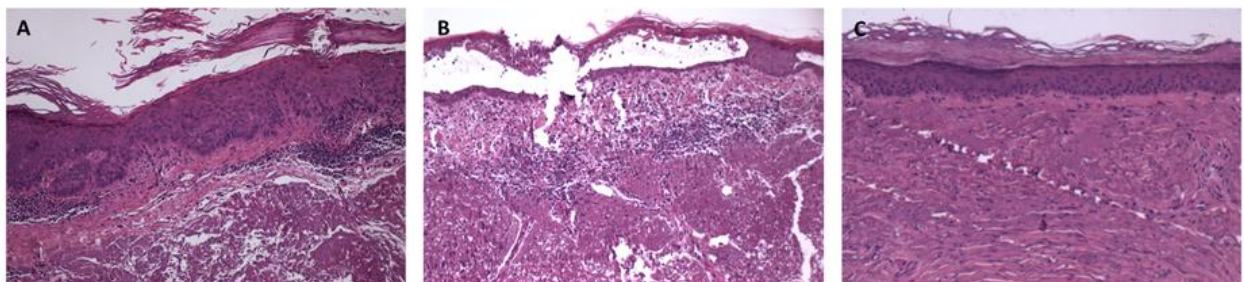


14. Ábra. Fotoaging objektív paramétereinek változása PDT kezelés hatására * $p < 0,05$;

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

2.4. Hisztológiai változások

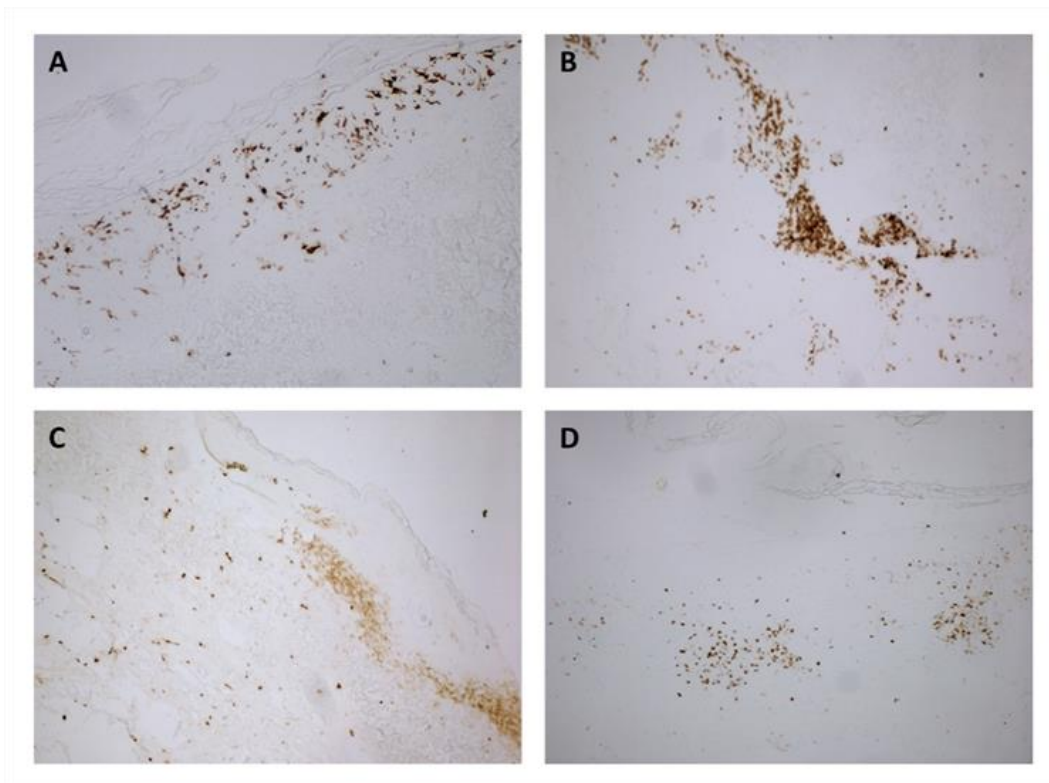
Az AK-k hematoxylin-eosin festett metszeteiben prominens dysplasia, solaris elastosis, és közepes mértékű gyulladással sejtinfiltrátum volt megfigyelhető a kezelése előtt. 48 órával az Er:YAG-AFL-PDT és cPDT kezelése után prominens gyulladás acantholysis-sel és necrosis-sal volt látható. 3 hónappal később a dysplasia, a solaris elastosis és a gyulladással sejtinfiltrátum mértéke is csökkent (15. Ábra).



15. Ábra. Er:YAG-AFL-PDT kezelés rövid és hosszútávú hatása aktinikus keratosison (H&E festés, 100x nagyítás), **A:** AK; **B:** 48 órával Er:YAG-AFL-PDT után; **C:** 3 hónappal Er:YAG-AFL-PDT után

2.5. Immunohisztokémiai értékelés

A kezelés nélküli AK immunsejtes összetétele a 16. Ábrán látható. A CD1a⁺ Langerhans sejtek az epidermisen belül annak minden rétegében megfigyelhetőek voltak a stratum corneumot kivéve. A T sejtek döntően a dermis felső harmadára lokalizálódtak, csoportosan vagy egyesével elhelyezkedve.



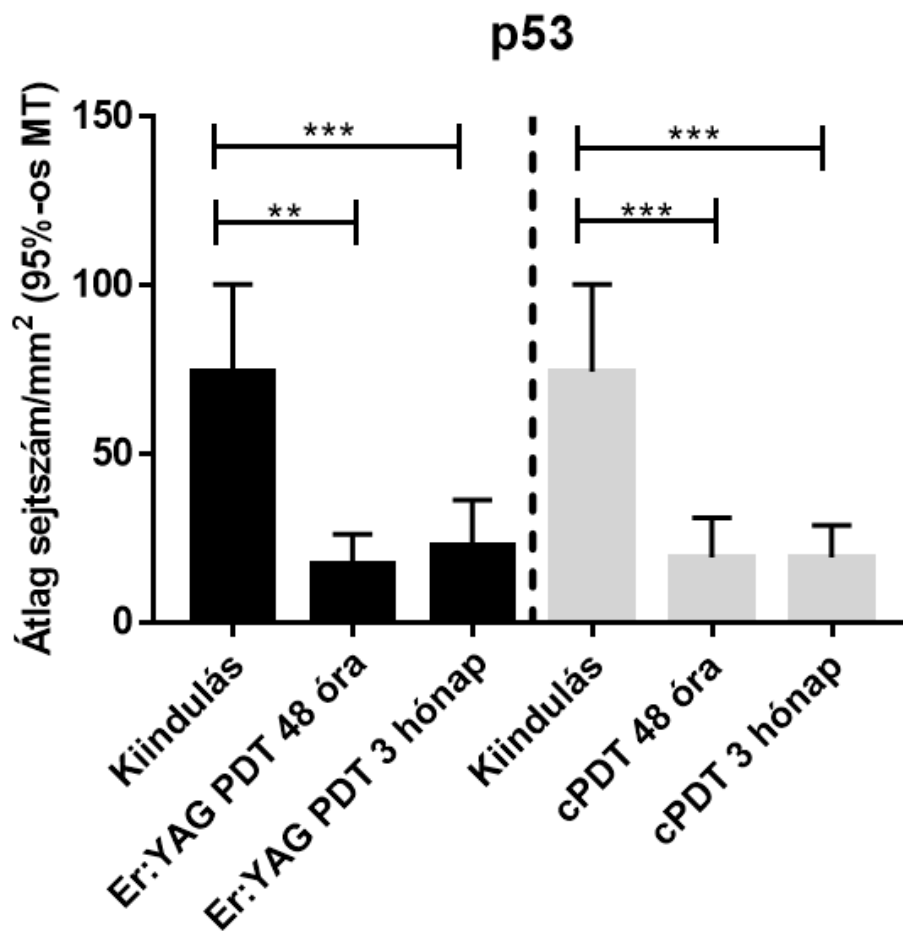
16. Ábra. Aktinikus keratosis immunsejtes összetétele (100x nagyítás, DAB kromogén)

A: CD1a⁺ Langerhans sejtek; B: CD3⁺ T sejtek; C: CD4⁺ T sejtek; D: CD8⁺ T sejtek

2.5.1. Epidermális változások

p53 expresszió

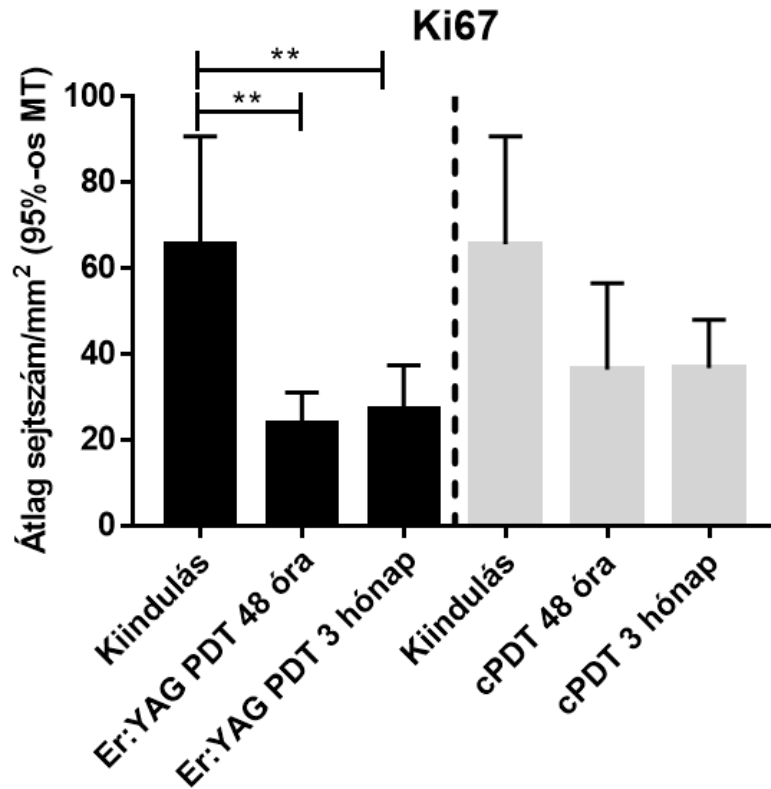
A p53 pozitív keratinocyták száma szignifikánsan csökkent 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT ($p=0,004$ és $p<0,001$) és cPDT ($p<0,001$ és $p<0,001$) kezelése után a kiindulási értékhez képest (17. Ábra, 19D-F. Ábra). A két kezelési mód között nem volt szignifikáns különbség ($p=0,559$ és $p=0,651$).



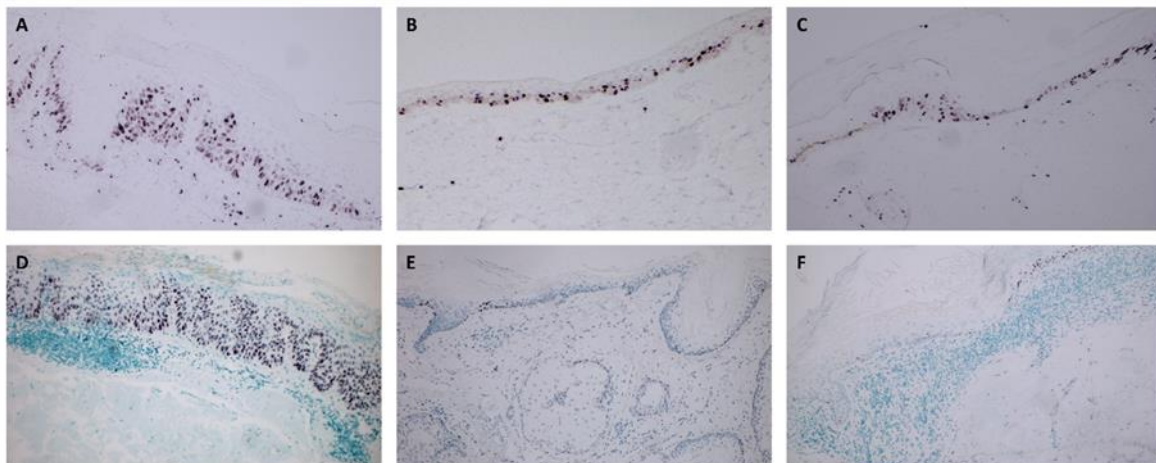
17. Ábra. A p53⁺ sejtek száma 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT és cPDT kezelések után

Ki67 expresszió

A Ki67 pozitív sejtek száma is szignifikánsan alacsonyabb volt 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT kezelés után a kiinduláshoz képest ($p=0,002$ és $p=0,009$). A cPDT kezelés után is jóval alacsonyabb volt a Ki67 immunopozitivitás aránya, azonban ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak egyik vizsgált időpontban sem ($p=0,099$ és $p=0,057$) (18. Ábra, 19A-C. Ábra).



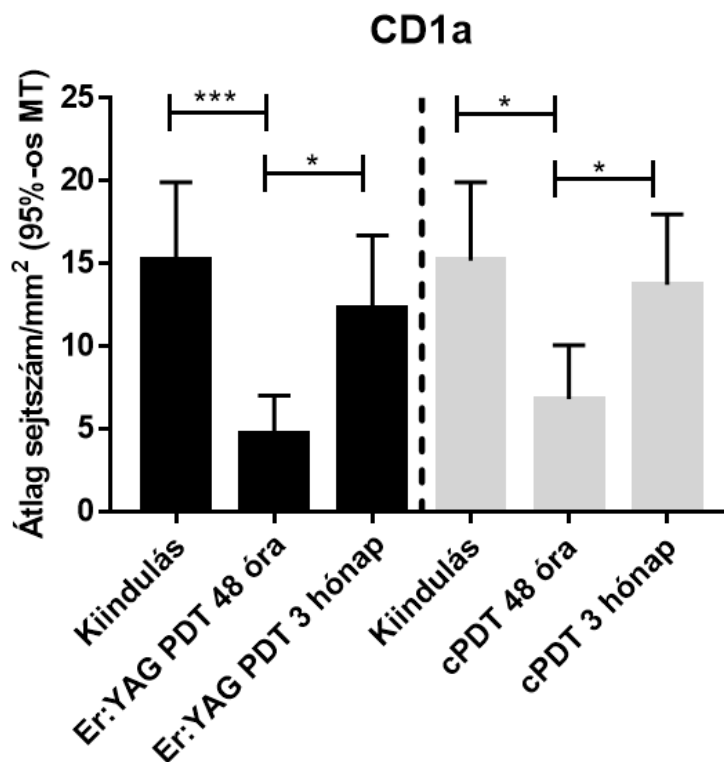
18. Ábra. Ki67⁺ sejtek száma 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT és cPDT után



19. Ábra. Er:YAG-AFL-PDT és cPDT kezelések hatása a Ki67 és p53 pozitív sejtek számára (100x nagyítás, Vector VIP kromogén, metilénzöld háttérfestés)
 A: AK Ki67 expresszió; B: Er:YAG-AFL-PDT után 3 hónappal Ki67 expresszió; C: cPDT után 3 hónappal Ki67 expresszió; D: AK p53 expresszió; E: Er:YAG-AFL-PDT után 3 hónappal p53 expresszió; F: cPDT után 3 hónappal p53 expresszió

CD1a⁺ Langerhans sejtek

A CD1a⁺ epidermalis Langerhans sejtek (16A. Ábra) száma szignifikánsan csökkent 48 órával az Er:YAG-AFL-PDT ($p < 0,001$) és cPDT ($p = 0,017$) kezelések után a kiinduláshoz képest. 3 hónappal később számuk csaknem elérte a kezelés előtti értéket mindkét kezelési csoportban (20. Ábra).

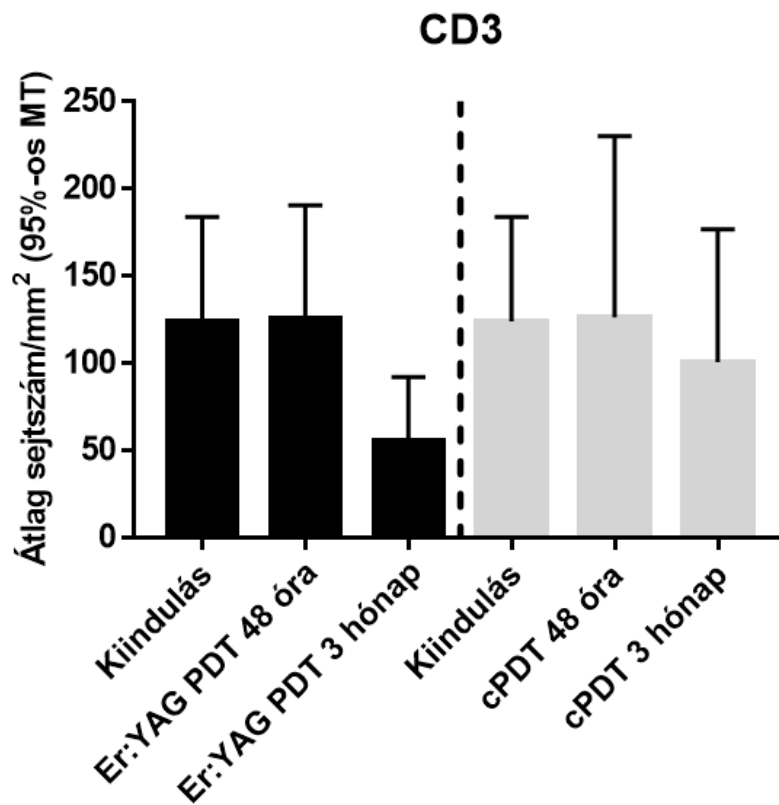


20. Ábra. CD1a⁺ Langerhans sejtek száma 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT és cPDT kezelések után

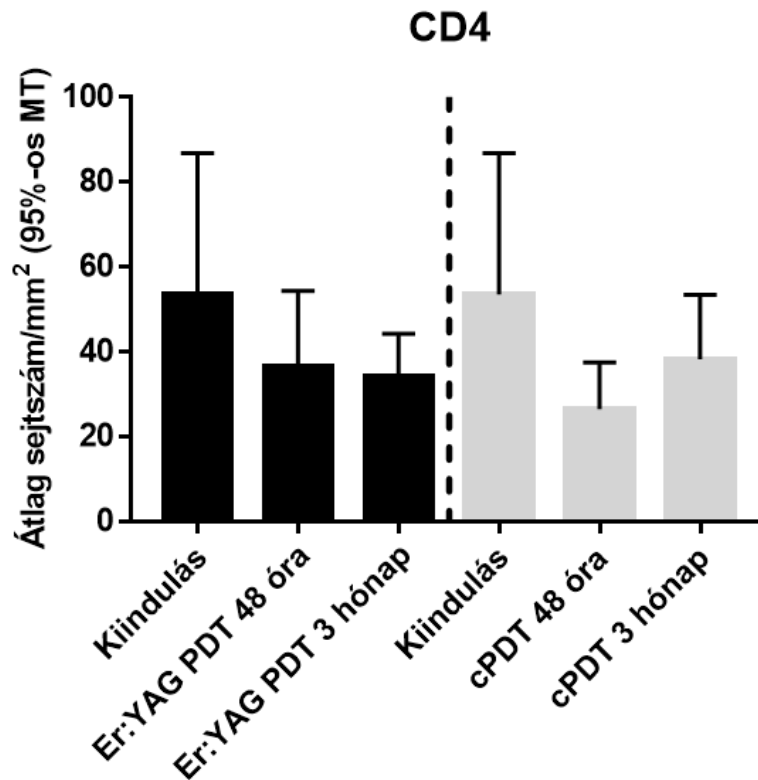
2.5.2. Dermális változások

Pozitív korrelációt találtunk a CD1a⁺ Langerhans sejtszám és a dermális CD3⁺ T sejtszám (19B. Ábra) 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) kezelések után, megfigyelhető volt a CD4⁺ T sejtek számának csökkenése mindkét kezelési mód után 48 órával (21, 22. Ábra). 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. Ezzel ellentétben a CD4⁺ T sejtek (19C. Ábra) száma emelkedett 3 hónappal a cPDT kezelést követően (22. Ábra).

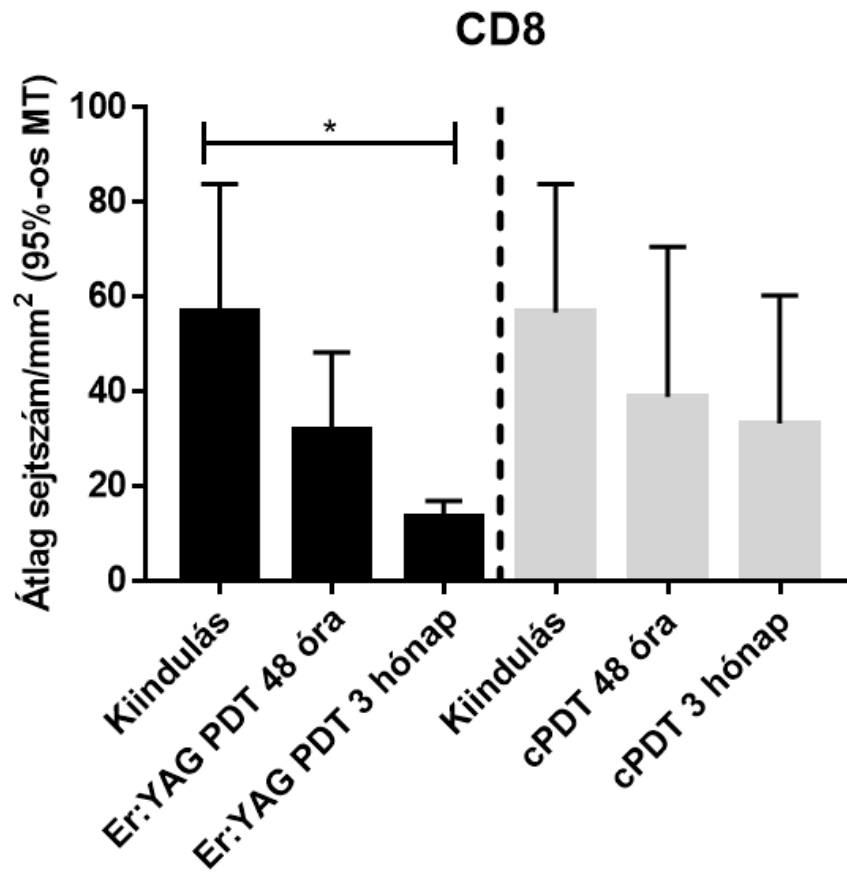


21. Ábra. CD3⁺ T sejtek száma 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT és cPDT után



22. Ábra. CD4⁺ T sejtek száma 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT és cPDT után

A CD8⁺ T sejtek (19D. Ábra) 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 (23. Ábra). Ez az alacsony szám Er:YAG-AFL- PDT kezelés esetén szignifikáns volt a kiindulási értékhez viszonyítva ($p=0.013$).



23. Ábra. CD8⁺ T sejtek száma 48 órával és 3 hónappal az Er:YAG-AFL-PDT és cPDT után

Megbeszélés

1. A Debreceni Egyetem Transzplantációs Centrumban gondozott szervtranszplantált betegek bőrtumorainak epidemiológiája és primer prevenció felmérése

Több publikáció született a korábbi években a szervtranszplantált betegek fokozott bőrdaganat rizikójára vonatkozóan.^{2,7,8,135} Jól ismert továbbá, hogy kockázatuk csökkenthető megfelelő fényvédelmi módszerek, köztük fényvédő krémek alkalmazásával.⁸² Azonban több publikáció is született azzal kapcsolatban, hogy a betegek hiába vannak megfelelő módon felvilágosítva a fokozott fényérzékenységről és a helyes napozási szokásokról, nem változtatják meg szokásaikat ennek megfelelően.⁹ Jelen vizsgálat során a szervtranszplantált betegek oktatási hiányosságaira derült fel. 34,8%-uk nem volt tudatában a fokozott bőrdaganat rizikónak, és azok, akik felvilágosításban részesültek a transzplantációs orvos által, nem alkalmaztak hatékonyabb fényvédelmi módszereket, illetve a napfény expozíció mértékében sem volt különbség a felvilágosításban nem részesült betegekhez képest.

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/hétvégi 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 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.^{11,13,88-93} Egy vizsgálat szerint az internet lehetne egy fő információ forrás, azonban nincs kellő számú weboldal, mely a helyes fényvédelmi gyakorlatra, önvizsgálatra és a megnövekedett bőrdaganat rizikóra oktatná a betegeket.¹⁰ Holott a betegek edukációja a magas rizikójú laphámcarcinoma korai felismerése szempontjából is kiemelt jelentőségű. Egy tanulmány szerint ugyanis a betegek nem tudtak különbséget tenni a bőrdaganat típusok között.¹³⁶ Valószínűleg ez a képesség bőrdaganatokat ábrázoló képek bemutatásával fejleszthető lenne.⁸⁸ Mindazonáltal, egy másik vizsgálat szerint a bőrtumor tudatosság nem szükségszerűen korrelál a fényvédelmi módszerek megfelelő

alkalmazásával.¹³⁷ Az eddigi irodalmi adatok alapján az is elmondható, hogy az oktatási programok nem standardizáltak, és hiányosság van a fokozott bőrdaganat rizikóra való oktatás és a szervátültetés utáni gondozás között is.⁷ Ezeken felül, 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.

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, amely eltér az irodalomban leírtaktól. Korábbi publikációkban ugyanis éppen arról számoltak be, hogy a transzplantáltak körében négyszer gyakoribb az SCC kialakulása, mint a BCC-é.^{8,19,34,138,139} Azonban ezt megcáfolandó, svéd, spanyol, német és más magyar tanulmányokban is több BCC, mint SCC eltávolítását tapasztalták ezen betegcsoportban.^{74,140-142}

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.^{76,94} A gondozás gyakoriságának meghatározása is fontos.⁷⁸ A bőrtípus, az anamnézisben szereplő bőrtumorkok száma, napégés és kumulatív napfény expozíció alapján javasolt a betegeket magas-, közepes és alacsony rizikójú csoportba sorolni és ezeknek megfelelően meghatározni a gondozás gyakoriságát.¹⁴³ Ezáltal a magas rizikójú betegek nagyobb figyelemben részesülhetnek, mely lehetővé teszi a személyre szabott immunszuppresszív gyógyszer választást is.¹² Multiplex, és/vagy magas rizikójú bőrtumorkok esetén mTOR gátlóra való váltás, vagy acitretin mint kemopreventív gyógyszer bevezetése ajánlott, habár a fényvédők és fizikai fényvédelmi módszerek (mint például kalap hordása, hosszú ujjú ruházat, napszemüveg viselése) alkalmazása is nagyon fontos.⁸¹ Egy tanulmányban például arról számoltak be, hogy legalább 50 faktoros fényvédő rendszeres alkalmazása 24 hónapon át szignifikánsan csökkentette az aktinikus keratosisok incidenciáját és csökkentette a laphámsejtes carcinoma és

kiseb mértékben a basalsejtes carcinoma kialakulását szervtranszplantált betegek körében.⁸² Mindössze néhány tanulmányban emelték ki eddig a transzplantáció előtti bőr tumor rizikó felmérésének szükségességét a korábbi napfény expozíció mértékére, az alkalmazott fényvédelmi módszerekre és a transzplantáció előtti bőrtumor anamnézisre alapozva.¹² Emellett a személyre szabott immunszuppresszív gyógyszer választás és beteg oktatás fontossága nem kellő mértékben hangsúlyozott. Holott az ismételt betegoktatás fontos annak érdekében, hogy a szervtranszplantált betegek hatékonyabb fényvédelmi módszereket alkalmazzanak.¹⁴⁴

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

2013 óta a Debreceni Egyetem Transzplantációs Centrumában gondozott betegek rendszeres bőrgyógyászati vizsgálatban részesülnek, gondozásba kerülnek és már a transzplantáció előtt történik egy állapotfelmérés, illetve felvilágosítás a fokozott bőrdaganat rizikóra, valamint fényvédelmi módszerek alkalmazására vonatkozóan. A transzplantáció előtt álló betegek oktatásával talán növelhető compliance-ük és csökkenthető a TSB, ezáltal pedig a bőrtumorer incidenciája.

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

Krónikus napfénykárosodott bőr, multiplex aktinikus keratosisok esetén mező terápia szükséges azok hatékony kezelése céljából. Ezen terápiás csoportba tartozik a PDT is, mely bár kiváló kozmetikai eredménnyel gyógyul, terápiás hatékonysága nagy szórást mutat (59-92%) az irodalmi adatok alapján.^{3,96,97} Emellett egy kezelés nem mindig elég, gyakran észlelhető rekurrencia egy év elteltével.¹¹⁹ 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.

A PDT direkt epidermális és indirekt dermális hatások révén vezet a keratinocyta atypia és a solaris elastosis csökkenéséhez. Az epidermisben a p53 és Ki67 expresszió csökkenése jelzi az aktinikus károsodás javulását, akár már 6 héttel a kezelést követően.^{145, 146}

Immunhisztokémiai vizsgálattal kimutattuk, hogy csökkent a p53⁺ és Ki67⁺ keratinocyták száma az epidermisben 3 hónappal a terápiát követően, de nem eliminálódtak teljesen. Ez alapot

teremtett újabb AK-k megjelenéséhez, amely a 12 hónapos terápiás hatékonyság csökkenést eredményezte.

A PDT hatékonysága ablatív frakcionált lézer előkezeléssel növelhető. Mind Er:YAG, mind CO₂ lézerrel való kombináció magasabb arányú tünetmentességhez vezetett. Míg Ko és mtsai egy Er:YAG-AFL-PDT kezelést követően 86,9%-os, addig Kim és mtsai három CO₂ lézerrel kombinált PDT után 85,96%-os remisszió rátáról számoltak be.^{102, 147} Jelen tanulmányban is, a korábbi publikációkkal egyezően^{102,103}, Er:YAG frakcionált ablatív lézer előkezeléssel, a cPDT-nél magasabb, 87,56%-os terápiás hatékonyságot értünk el, valamint az újonnan megjelenő AK-k száma is kevesebb volt.

Korábbi immunhisztokémiai vizsgálatokban PDT-t követően kettő, illetve három hónappal megnövekedett prokollagén-I, -III, és csökkent mátrix metalloproteináz-1-, 3- és 12 expresszióról számoltak be.^{145, 146} Ezen változások klinikailag a bőr textúrájának javulásában, a pigmentáció, a mély és finom ráncok csökkenésében nyilvánulnak meg.¹⁴⁸ Jelen vizsgálatban, a fotoaginget tekintve, nem volt különbség az Er:YAG-AFL PDT és cPDT hatása között, mindkettő szignifikánsan javította a globális fotoaginget, a hyperpigmentációt, a bőr egyenetlenségét és a finom ráncok is szignifikánsan csökkentek 3 hónappal később.

Bár az Er:YAG ablatív frakcionált lézeres előkezelés nagyobb hatékonyságot eredményezett az AK-k kezelése során, 12 hónappal később újabbak jelentek meg és a fotoaging vonatkozásában sem volt jelentősebb javulás elérhető általa. Egy irodalmi közlés alapján imiquimoddal kombinált PDT-vel nagyobb terápiás hatékonyságot értek el egér SCC kezelésében, mint a PDT-vel és az imiquimoddal önmagában.¹⁰⁴ Humán adatok is rendelkezésre állnak már AK-k kezelésének vonatkozásában, imiquimod és 5-fluorouracil előkezelés is növelte a PDT kezelés eredményességét.¹⁴⁹

Egyre több irodalmi adat van az AK-k és még több az SCC-k immun infiltrátumára vonatkozóan. Az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy a CD4⁺/CD8⁺ arány diagnosztikus segítség lehet az AK-k SCC irányába való progressziójának jelzésében.⁶⁶ Azonban kevés tanulmányban vizsgálták eddig a PDT hatását az AK-k immun infiltrátumára.^{70,104,120} A rendelkezésre álló adatok egér SCC modell és egészséges humán bőr PDT kezeléséből származnak.^{104,105,120} Ezen vizsgálatokban a CD4⁺ és CD8⁺ 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.^{104,120} Az is igaz, hogy nem lehet teljesen párhuzamot vonni a humán és egér SCC modellben történt vizsgálatok között, mivel az uralkodó T sejtek eltérőek a humán és az emberi bőrben. Míg az egerek bőrében döntően γ/δ T sejtek vannak jelen, melyek elsősorban a

keratinocytákkal állnak kapcsolatban, addig a humán bőrben az α/β T sejtek az uralkodóak, melyek dendritikus sejtekkel állnak főként együttműködésben.¹⁵⁰

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

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, ami az eddigi nagyobb tanulmányokban közöltektől eltérő, de korábbi magyar, svéd, spanyol és német vizsgálatokhoz hasonló volt.

Ezenfelül mindössze 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 megcélozni felvilágosító előadásokkal és bőrgyógyászati ellenőrzésbe vonni.

A multiplex AK-al kezelt betegeink körében elért terápiás eredmény is alátámasztotta, hogy az AK-k hatékonyan kezelhetőek 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, azonban a lézeres előkezelés nem eredményezett jelentősebb javulást.

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 preventív stratégia magas bőrdaganat rizikójú populációkban, melyekben még van fejlesztési lehetőség.

Summary

The amount of sun exposure before transplantation was shown to be important for post-transplant skin cancer risk, underlining the pathogenetic role of chronic sun damage and juvenile high UV exposure in the development of skin cancer. Although sun exposure after transplantation was lower, knowledge of effective sun protection and its practical application remained incomplete.

In the current population, the proportion of basal cell carcinoma was higher than that of squamous cell carcinoma, which was different from previous larger studies, but was similar to earlier Hungarian, Swedish, Spanish and German examinations.

In addition, only 65.2% of the patients remembered being informed about the increased risk of skin cancer, but they did not use more effective sunbathing methods and sun protection habits, and dermatological examination was conducted only several years after transplantation. These results also confirmed the need for closer cooperation between professions, and that patients with chronic kidney disease who are candidate for transplantation should be targeted towards educational lectures and dermatological examination.

The therapeutic results achieved among patients with multiple AK confirmed that AKs can be effectively treated and even their development can be reduced with PDT. However, one treatment is not enough to completely eliminate atypical keratinocytes. Er: YAG fractional ablative laser pretreatment can increase the effectiveness of PDT, but in this case, the appearance of new AKs should be considered later as well. Based on our results, repetition of PDT treatment is necessary to permanently eliminate AKs. In both forms, PDT has been shown to be effective in improving the symptoms of photoaging, but laser pre-treatment has not resulted in any significant improvement.

Based on our results in the study of AK immune infiltrates, it seems to be a legitimate assumption that the immune cell composition of AKs affects the efficacy of PDT, or indirectly, to indicate the immunogenicity of AK-infiltrating cells.

Thus, sun protection and photodynamic therapy are two promising prevention strategies in populations with high skin cancer risk, where there is still opportunity for improvement.

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 intervenciós 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 fotoagingre kifejtett hatás nem változott.
10. Mindkét kezelési formát követően csökkent a p53⁺ és Ki67⁺ 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⁺ Langerhans sejtek és a CD3⁺ T sejtek az AK-kban, akkor a PDT hatékonysága is magasabb.

Irodalomjegyzék

1. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 810:120-140.
2. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg.* 2012; 38: 1622-1630.
3. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2069–2079.
4. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017; Suppl 1: S5-S19.
5. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Freitas A, Delgado L, Costa-Pereira A, Correia O. Skin cancer healthcare impact: a nation-wide assessment of an administrative database. *Cancer Epidemiology.* 2018; 56: 154-160.
6. Fransen M, Karahalios A, Sharma N, English DR, Giles GG, Sinclair RD. Non-melanoma skin cancer in Australia. *Med J Aust.* 2012; 197: 565-568.
7. Tufaro AP, Azoury SC, Crompton JG, et al. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg. Oncol.* 2015; 24: 345-352.
8. Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15: 339-356.
9. Williams NC, Tong A, Howard K, Chapman JR, Craig JC, Wong G. Knowledge, beliefs and attitudes of kidney transplant recipients regarding their risk of cancer. *Nephrology (Carlton, Vic).* 2012; 17:300-306.
10. Robinson JK, Alam M, Ashourian N, Khan M, Kundu R, Laumann AE, et al. Skin cancer prevention education for kidney transplant recipients: a systematic evaluation of Internet sites. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif).* 2010; 20:344-349.
11. Robinson JK, Friedewald J, Gordon EJ. Perceptions of Risk of Developing Skin Cancer for Diverse Audiences: Enhancing Relevance of Sun Protection to Reduce the Risk. *Journal of cancer education: the official journal of the American Association for Cancer Education.* 2016; 31:153-157.

12. Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, Binet I, Hunger R, Kempf W, et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. *Swiss medical weekly*. 2009; 139:407-415.
13. Sachse MM, Bottcher S, Pape L, Wagner G, Mehls O, Klaus G, et al. Face-to-face Sun Protection Training and Text Messages Improve Sun Protection Behaviour in Adolescent Organ Transplant Recipients: HIPPOlino Feasibility Study. *Acta dermato-venereologica*. 2016; 96:341-345.
14. Riegel DS., Gold LFS.: The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (1 Suppl 1): S20-S27.
15. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003; 63: 1727-1730.
16. Richmond JM, Harris JE. Immunology and skin in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*.2014;4: a015339.
17. Richmond JM, Harris JE. Immunology and skin in health and disease. *Cold Spring Harb Med*. 2014; 4: a015339.
18. Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancers in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*. 2003; 149:1200-1206.
19. Bangash HK. Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol*. 2012; 13:354-376.
20. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. 2019; 144:1941-1953.
21. Eide MJ, Krajenta R, Johnson E, et al. Identification of patients with nonmelanoma skin cancer using health maintenance organization claims data. *Am J Epidemiol*. 2010; 171:123-128.
22. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68:394-424.
23. Fransen M, Karahalios A, Sharma N, English DR, Giles GG, Sinclair RD. Non-melanoma skin cancer in Australia. *Med J Aust*. 2012; 197:565–568.

24. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol*. 2015; 56:258-267.
25. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006; 184:6-10.
26. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer—the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 624:89–103.
27. Weinstock MA. Death from skin cancer among the elderly: epidemiological patterns. *Arch Dermatol*. 1997; 133:1207–1209.
28. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th edition. Elsevier. 2018.
29. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, et al. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:224–226.
30. Apalla Z, Calzavara-Pinton P, Lallas A, et al. Histopathological study of perilesional skin in patients diagnosed with nonmelanoma skin cancer. *Clin Exp Dermatol*. 2016; 41:21-25.
31. Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina VL. Risk of malignant skin neoplasms in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation at low dose rates. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0205060.
32. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol*. 2000; 136:1007–1011.
33. Lei U, Masmias TN, Frentz G. Occupational nonmelanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81:415–417.
34. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management. Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 253-261.
35. Chockalingam R, Downing C, Tyring SK, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *J Clin Med*. 2015; 4: 1229-1239.
36. Omland SH, Ahlström MG, Gerstoft J, Pedersen G, Mohey R, Pedersen C, Kronborg G, Larsen CS, Kvinesdal B, Gniadecki R, Obel N, Omland LH. Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79:689-695.

37. Rashid K, Ng R, Mastan A, Sager D, Hirschman R. Accelerated growth of skin carcinoma following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2005; 46:1051-1055.
38. Stone T, Berger A, Blumberg S, O'Neill D, Ross F, McMeeking A, Chen W, Pastar I. A multidisciplinary team approach to hydroxyurea-associated chronic wound with squamous cell carcinoma. *Int Wound J*. 2012; 9:324-329.
39. Wheless L, Jacks S, Mooneyham KA, Leach BC, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: more than the immune system. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 359-365.
40. Jung J-W, Overgaard NH, Burke MT, et al. Does the nature of residual immune function explain the differential risk of non-melanoma skin cancer development in immunosuppressed organ transplant recipients? *Int J Cancer*. 2015; 138: 281-292.
41. Kuschal C, Thoms KM, Schubert S, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol*. 2011; 21: 2-6.
42. Horkay I. *Klinikai photodermatologia*. 1st edition. Debrecen: Medicina. 2008.
43. Epstein EH Jr. Mommy – where do tumors come from? *J Clin Invest*. 2011; 121:1681–1683.
44. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017; 22;18(11). pii: E2485.
45. Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, Elmets CA, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog*. 2017; 56:2543-2557.
46. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80:303-317.
47. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80:321-339.
48. Brash DE. UV Signature Mutations. *Photochemistry and Photobiology*. 2015; 91:15–26.

49. Brash DE, Wikonkal NM, Remenyik E, van der Horst GT, Friedberg EC, Cheo DL., et al. The DNA damage signal for Mdm2 regulation, Trp53 induction, and sunburn cell formation in vivo originates from actively transcribed genes. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2001; 117: 1234-1240.
50. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (1 Suppl 1): S10-S19.
51. Wei J, Kok LF, Byrne SN, et al. Photodamage: all signs lead to actinic keratosis and early squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol*. 2015; 46: 14-19.
52. Ratushny V, Gober MD, Hick R, et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modelling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012; 122: 464-472.
53. Kanellou P, Zaravinos A, Zioga M, et al. Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumor suppressor genes p14ARF, p15INK4b, p16INK4a and p53 in actinic keratosis. *Cancer Lett*. 2008; 264: 145-161.
54. Bock VL, Lyons JG, Huang XX, et al. BRM and BRG1 subunits of the SWI/SNF chromatin remodelling complex are downregulated upon progression of benign skin lesions into invasive tumours. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1221–1227.
55. Rohatgi R, Milenkovic L, Scott MP. Patched1 regulates hedgehog signaling at the primary cilium. *Science*. 2007; 317: 372–376.
56. Elmets CA, Calla C, Xu H. Photoimmunology. *Dermatol Clin*. 2014; 32: 277-vii.
57. Fukunaga A, Khaskhely NM, Ma Y, et al. Langerhans cells serve as immunoregulatory cells by activating NKT cells. *J Immunol*. 2010; 185: 4633–4640.
58. Yang YT. Prevalence of Foxp3 Positive T Regulatory Cells is Increased during Progression of Cutaneous Squamous Tumors. *Yonsei Med J*. 2008; 49:942 – 948.
59. Nagarajan P, Asgari MM, Green AC, Guhan SM, Arron ST, Proby CM, Rollison DE, Harwood CA, Toland AE. Keratinocyte Carcinomas: Current Concepts and Future Research Priorities. *Clin Cancer Res*. 2019; 25:2379-2391.
60. Junankar SR, Eichten A, Kramer A, de Visser KE, Coussens LM. Analysis of Immune Cell Infiltrates during Squamous Carcinoma Development. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2006; 11: 36–43.
61. Ghose SM, Polikarpova A, Muhandes L, et al. Although Abundant in Tumor Tissue, Mast Cells Have No Effect on Immunological Micro-milieu or Growth of HPV-Induced or Transplanted Tumors. *Cell Rep*. 2018; 22: 27-35.

62. Coussens LM, Raymond WW, Bergers G, Laig-Webster M, Behrendtsen O, Werb Z, et al. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes Dev.* 1999; 13: 1382–1397.
63. Sarchio SN, Kok LF, O'Sullivan C, et al. Dermal mast cells affect the development of sunlight-induced skin tumours. *Exp Dermatol.* 2012; 21:241-248.
64. Sarchio SN, Scolyer RA, Beaugie C, et al. Pharmacologically antagonizing the CXCR4-CXCL12 chemokine pathway with AMD3100 inhibits sunlight-induced skin cancer. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 1091-1100.
65. de Visser KE, Korets LV, Coussens LM. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell.* 2005; 7:411–423.
66. Freeman A, Bridge JA, Maruthayanar P, et al. Comparative Immune Phenotypic Analysis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Intraepidermal Carcinoma in Immune-Competent Individuals: Proportional Representation of CD8+ T-Cells but Not FoxP3+ Regulatory T-Cells Is Associated with Disease Stage. *PLoS One.* 2014; 23;9(10): e110928.
67. Hussein MR, Rabab AA. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the nontumorigenic, pretumorigenic and tumorigenic keratinocytic hyperproliferative lesions of the skin. *Cancer Biology & Therapy.* 2005; 4: 819-821.
68. Takahara M, Chen S, Kido M, et al. Stromal CD10 expression, as well as increased dermal macrophages and decreased Langerhans cells, are associated with malignant transformation of keratinocytes. *J Cutan Pathol.* 2009; 36: 668-674.
69. Duan H, Koga T, Masuda T, et al. CD1a+, CD3+, CD4+, CD8+, CD68+ and cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive cells in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2000; 143:1211-1216.
70. 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.* 2018; 24:342-348.
71. Hartmann J, Schüler S, Enk AH, Lonsdorf AS. Skin cancer in organ transplant recipients: dynamics in the incidence and clinical predictors for the first and subsequent post-transplant non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Feb 27 doi: 10.1111/jdv.15538.
72. Howard MD, Su JC, Chong AH. Skin Cancer Following Solid Organ Transplantation: A Review of Risk Factors and Models of Care. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19:585-597.

73. Rodríguez-Acosta ED, Calva-Mercado JJ, Alberú-Gómez J, et al. Patients with solid organ transplantation and skin cancer: determination of risk factors with emphasis in photoexposure and immunosuppressive regimen. Experience in a third level hospital. *Gac Med Mex.* 2015; 151: 19-24.
74. Mudigonda T, Levender MM, O'Neill JL, et al. Incidence, risk factors, and preventative management of skin cancers in organ transplant recipients: A review of single- and multicenter retrospective studies from 2006 to 2010. *Dermatol Surg.* 2013; 39: 345-364.
75. Olsen EA, Abernethy L, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprostol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 5:738-743.
76. Lloyd A, Klintmalm G, Qin H, et al: Skin cancer evaluation in transplant recipients: A physician opinion survey with recommendations. *Clin. Transplant.* 2015; 29: 110-117.
77. Kang W, Sampaio MS, Huang E, Bunnapradist S. Association of pretransplant skin cancer with posttransplant malignancy, graft failure and death in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017; 101:1303-1309.
78. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol.* 2016; 43: 390-394.
79. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernandez-Penas P, Dalziell RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015; 373:1618-1626.
80. Chen AC, Martin AJ, Dalziell RA, McKenzie CA, Lowe PM, Eris JM, et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2016; 175:1073-1075.
81. Surber C, Ulrich C, Hinrichs B, Stockfleth E. Photoprotection in immunocompetent and immunocompromised people. *Br J Dermatol.* 2012; 167 Suppl 2: 85-93.
82. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol.* 2009; 161 Suppl 3: 78-84.
83. Feuerstein I, Geller AC: Skin cancer education in transplant recipients. *Prog Transplant.* 2008; 18: 232-242.

84. Ritchie SA, Patel MJ, Miller SJ. Therapeutic options to decrease actinic keratosis and squamous cell carcinoma incidence and progression in solid organ transplant recipients: a practical approach. *Dermatol Surg.* 2012; 38: 1604-1621.
85. Imko-Walczuk B, Kielbowick M, Debska-Slizien A., et al. Skin cancers as contraindication to organ transplantation. *Transplant. Proc.* 2015; 47: 1547-1552.
86. Gellén E, Péter Z, Emri G, Asztalos L, Remenyik É. Treatment options of non-melanoma skin tumors in organ transplant recipients in relation to a case report. *Orv Hetil.* 2016; 157:971-976.
87. Greenberg JN, Zwald FO. Management of Skin Cancer in Solid-organ Transplant Recipients: A Multidisciplinary Approach. *Dermatologic clinics.* 2011; 29:231-241, ix.
88. Guevara Y, Gaber R, Clayman ML, Gordon EJ, Friedewald J, Robinson JK. Sun protection education for diverse audiences: need for skin cancer pictures. *J Cancer Educ.* 2015; 30: 187-189.
89. Robinson JK, Guevara Y, Gaber R, et al. Efficacy of a sun protection workbook for kidney transplant recipients: a randomized controlled trial of a culturally sensitive educational intervention. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2821-2829.
90. Loescher LJ, Hansen C, Hepworth JT, Quale L, Sligh J. A preliminary study of a video intervention to inform solid organ transplant recipients about skin cancer. *Transplant Proc.* 2013; 45: 3187-3189.
91. Trinh N, Novice K, Lekakh O, Means A, Tung R. Use of a brief educational video administered by a portable video device to improve skin cancer knowledge in the outpatient transplant population. *Dermatol Surg.* 2014; 40: 1233-1239.
92. Clowers-Webb HE, Christenson LJ, Phillips PK, et al. Educational outcomes regarding skin cancer in organ transplant recipients: Randomized intervention of intensive vs standard education. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 712-718.
93. Robinson JK, Friedewald JJ, Desai A, Gordon EJ. A Randomized Controlled Trial of a Mobile Medical App for Kidney Transplant Recipients: Effect on Use of Sun Protection. *Transplant Direct.* 2016; 2. pii: e51.
94. Baldwin S, Au S. One-Year Review of the SCREEN (Skin Cancer Post-Transplant) Clinic: What We Have Learned. *J Cutan Med Surg.* 2016; pii: 1203475416671694.
95. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, et al. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* 2015; 9: 29-35.

96. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; Suppl. 2: 8–11.
97. Dodds A, Chia A, Shumack S.: Actinic keratosis: Rationale and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014; 4: 11-31.
98. Garg AD, Nowis D, Golab J, et al. Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity. *Apoptosis*. 2010; 15: 1050–1071.
99. Kohl E, Torezan LAR, Landthaler M, et al. Aesthetic effects of photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 1261-1269.
100. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 536-544.
101. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field cancerization for management of actinic keratosis: a narrative review. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19:543-557.
102. Ko DY, Jeon SY, Kim KH, et al. Fractional erbium: YAG laser-assisted photodynamic therapy for facial actinic keratoses: a randomized, comparative, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 1529-1539.
103. Choi SH, Kim KH, Song KH. Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy with short-incubation time for the treatment of facial and scalp actinic keratosis: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 1598-1605.
104. Bhatta AK, Wang P, Keyal U et al. Therapeutic effect of Imiquimod enhanced ALA-PDT on cutaneous squamous cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018; 23:273-280.
105. Evangelou G, Farrar MD, White RD, Sorefan NB, Wright KP, McLean K, Andrew S, Watson REB, Rhodes LE. Topical aminolaevulinic acid–photodynamic therapy produces an inflammatory infiltrate but reduces Langerhans cells in healthy human skin in vivo. *Br J Dermatol*. 2011; 165: 513–519.
106. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (1 Suppl 1), S28-S38.
107. Dréno B, Amici JM, Basset-Seguín N, et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 1141-1149.

108. O'Connell KA, Okhovat JP, Zeitouni NC. Photodynamic Therapy for Bowen's Disease (Squamous Cell Carcinoma in situ) Current Review and Update. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018; 24:109-114.
109. Shimizu I, Cruz A, Chang KH, Dufresne RG. Treatment of squamous cell carcinoma in situ: a review. *Dermatol Surg.* 2011; 37:1394-411.
110. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26: 673-679.
111. Rubel DM, Spelman L, Murrel DF, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171: 1164-1171.
112. Philipp-Dormston WG, Sanclemente G, Torezan L, et al. Daylight photodynamic therapy with MAL cream for large-scale photodamaged skin based on the concept of 'actinic field damage': recommendations of an international expert group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30: 8-15.
113. Bacellar IO, Tsubone TM, Pavani C, et al. Photodynamic Efficiency: From Molecular Photochemistry to Cell Death. *Int J Mol Sci.* 2015; 31;16: 20523-59.
114. Shams M, Owczarczak B, Manderscheid-Kern P, et al. Development of photodynamic therapy regimens that control primary tumor growth and inhibit secondary disease. *Cancer Immunol Immunother.* 2015; 64: 287-97.
115. Hayami J, Okamoto H, Sugihara A, et al. Immunosuppressive effects of photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid. *J of Dermatol.* 2007; 34: 320-327.
116. Matthews YJ, Damian DL. Topical photodynamic therapy is immunosuppressive in humans. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 637-641.
117. Ferracini M, Sahu RP, Harrison KA et al. Topical photodynamic therapy induces systemic immunosuppression via generation of platelet-activating factor receptor ligands. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 321-323.
118. Frost GA, Halliday GM, Damian DL. Photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans is prevented by reducing the rate of light delivery. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:962-968.

119. Goldenberg G, Perl M. Actinic keratosis: update on field therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014; 7: 28–31.
120. Wang H, Li J, Lv T, et al. Therapeutic and immune effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy on UVB-induced squamous cell carcinomas in hairless mice. *Exp Dermatol.* 2013; 22: 362-363.
121. Ji J, Fan Z, Zhou F, et al. Improvement of DC vaccine with ALA-PDT induced immunogenic apoptotic cells for skin squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2015; 6:17135–17146.
122. Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy. *Anticancer Res.* 2001; 21:4271–4277.
123. Korbely M, Cecic I. Complement activation cascade and its regulation: relevance for the response of solid tumors to photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2008; 93:53–59.
124. Korbely M. PDT-associated host response and its role in the therapy outcome. *Lasers Surg Med.* 2006; 38: 500-508.
125. Nakaseko H, Kobayashi M, Akita Y, et al. Histological changes and involvement of apoptosis after photodynamic therapy for actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 122–127.
126. Maeding N, Verwanger T, Krammer B. Boosting tumor-specific immunity using PDT. *Cancers.* 2016; 8:91.
127. Kim SK, Koo GB, Kim YS, et al. Epithelial-mesenchymal interaction during photodynamic therapy-induced photorejuvenation. *Arch Dermatol Res.* 2016; 308: 493-501.
128. Reginato E, Gruber-Wackernagel A, Wolf P. Methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis does not affect peripheral regulatory T-cell level or function. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015; 31: 274-278.
129. Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P, Conlon P, Murphy GM. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Archives of dermatology.* 2005; 141:978-982.
130. Terhorst D, Drecol U, Stockfleth E, Ulrich C. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *Br J Dermatol.* 2009; 161 Suppl 3:85-89.

131. Mihalis EL, Wysong A, Boscardin WJ, Tang JY, Chren MM, Arron ST. Factors affecting sunscreen use and sun avoidance in a U.S. national sample of organ transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2013; 168:346-353.
132. Espana A, Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Granero M, Sanchez-Carpintero I, Rabago G, Herreros J. A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. *J Invest Dermatol.* 2000; 115:1158-1160.
133. Dover JS, Bathia AC, Stewart B, Arndt KA. Topical 5-ALA combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol.* 2005; 141:1247-1252.
134. Zane C, Capereza R, Sala R, et al. Clinical and echographic analysis of PDT using MAL as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg Med.* 2007; 39:203-209.
135. Gellén E, Péter Z, Emri G, Asztalos L, Remenyik É. Treatment options of non-melanoma skin tumors in organ transplant recipients in relation to a case report. *Orv Hetil.* 2016; 157:971-976.
136. Dybbro E, Mihalis E, Hirose R, Arron ST. Validity of patient skin cancer report among organ transplant recipients. *Clin transplant.* 2012; 26:E132-136.
137. Imko-Walczuk B, Graczyk M, Korban M, Kielbowicz M, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Impact of Skin Cancer Awareness on Prophylactic Behavior Among Renal Transplant Recipients. *Transplant proc.* 2016; 48:1526-1531.
138. Iannacone MR, Sinnya S, Pandeya N, Isbel N, Campbell S, Fawcett J, et al. Prevalence of Skin Cancer and Related Skin Tumors in High-Risk Kidney and Liver Transplant Recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol.* 2016; 136:1382-1386.
139. Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. *Acta dermato-venereologica.* 2015; 95:830-834.
140. Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B, Lindelof B, Edgren G, Smedby KE. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2016; 174:95-103.
141. Langer RM, Jaray J, Toth A, Hidvegi M, Vegso G, Perner F. De novo tumors after kidney transplantation: the Budapest experience. *Transplantation proceedings.* 2003; 35:1396-1398.

142. Fekecs T, Kadar Z, Battyani Z, Kalmar-Nagy K, Szakaly P, Horvath OP, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer after human organ transplantation: single-center experience in Hungary. *Transplantation proceedings*. 2010; 42:2333-2335.
143. Urwin HR, Jones PW, Harden PN, Ramsay HM, Hawley CM, Nicol DL, et al. Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009; 87:1667-1671.
144. Thomas BR, Barnabas A, Agarwal K, Aluvihare V, Suddle AR, Higgins EM, et al. Patient perception of skin-cancer prevention and risk after liver transplantation. *Clin exp dermatol*. 2013; 38:851-856.
145. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012; 167: 150-159.
146. Bagazgoitia L, Cuevas Santos J, Juarranz Á, Jaén P. Photodynamic therapy reduces the histologic features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers. *Br J Dermatol*. 2011; 165: 144-151.
147. Kim BK, Lee NR, Park SY, et al. Efficacy of photodynamic therapy with laser pretreatment for actinic keratoses and photorejuvenation as evaluated by fluorescent imaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015; 31:36-43.
148. Issa MC, Pineiro-Maceira J, Vieira MT, et al. Photorejuvenation with topical methyl aminolevulinate and red light: a randomized, prospective, clinical, histopathologic, and morphometric study. *Dermatol Surg*. 2010; 36: 39-48.
149. Heppt MV, Steeb T, Leiter U, Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33:863-73.
150. Neagu M. Chemically induced skin carcinogenesis: Updates in experimental models. *Oncology Reports*. 2016; 5: 2516-2528.



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 tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2019.05.16.



Tárgyszavak

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

photoprotection, photosynamic therapy, organ transplantation, actinic keratosis, non-melanoma skin cancer, prevention

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 Baláznak, 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.

Függelék

Nemzetközi publikációk

1. 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* 2015;29:1938-44.
2. 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* 2016;32:98-106.
3. Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci* 2017;32:469-474.
4. Gellén E, Papp BG, Janka EA, Gáll T, Paragh G, Emri G, Nemes B, Remenyik É. Comparison of pre- and post-transplant sun-safe behavior of kidney transplant recipients: What is needed to improve? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34:322-329.
5. Bhatta AK, Keyal U, Liu Y, Gellen E: Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:685-692.
6. 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* 2018 Oct 28. pii: S1572-1000(18)30193-5.
7. Gellén E, Fidrus E, Janka E, Kollár S, Paragh G, 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*. 2019 Apr 12. pii: S1572-1000(19)30084-5.

Hazai publikációk

1. Gellén E, Remenyik É, Szegedi A, Emri G, Horkay I. Local PUVA therapy at the Department of Dermatology, University of Debrecen between 2004-2009. *Bőrgyógyászati és Venereológiai Szemle* 2014;90:30-34.
2. Gellén E, Emri G, Szegedi A, Horkay I, Remenyik É. Az UV-sugárzás biológiai hatásai és kapcsolata a gyermekkorral. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2014;13: 24-28.
3. Gellén E, Péter Z, Emri G, Asztalos L, Remenyik É. Treatment options of non-melanoma skin tumors in organ transplant recipients in relation to a case report. *Orv Hetil* 2016;157:971-976.
4. Gellén E, Szima G, Rácz A, Szödényi A, Hegedűs Cs, Horkay I. Multiplex aktinikus keratosisok kezelése. *Bőrgyógyászati és Venereológiai Szemle* 2017; 93:94-101.

