

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Janka Eszter Anna

**Regionális melanoma prevenciós stratégia fejlesztését
célzó epidemiológiai vizsgálatok**

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2019

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Regionális melanoma prevenciós stratégia fejlesztését
célzó epidemiológiai vizsgálatok**

Janka Eszter Anna

Témavezető:

Dr. Remenyik Éva



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2019

1. TARTALOMJEGYZÉK

1.	TARTALOMJEGYZÉK	2
2.	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
3.	BEVEZETÉS	6
4.	IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
	4.1 A melanoma kialakulását befolyásoló környezeti faktorok	8
	4.2 Genetikai meghatározottság	11
	4.3 Epidemiológia	14
	4.4 Terápia.....	17
	4.5 Prevenció.....	19
5.	CÉLKITŰZÉS	21
6.	ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	22
	6.1 Iskoláskorúak vizsgálatának populációja	22
	6.2 Melanoma vizsgálat populációja	23
	6.3 Statisztikai elemzés	25
7.	EREDMÉNY	27
	7.1 Iskoláskorúak vizsgálatának elemzése	27
	7.1.1 Iskolaorvosok által történő felmérés	28
	7.1.2 Önbevallásos kérdőív	28
	7.1.3 Az önbevallásos kérdőívet kitöltők fizikális vizsgálata az iskolaorvosok által	31
	7.2 Melanoma vizsgálat elemzése	33
	7.2.1 Melanoma incidenciája és trendbeli változása	36
	7.2.2. Melanoma betegpopuláció jellemzői	38

7.2.3. <i>Roszbabb prognózisú tumorok befolyásoló tényezőinek vizsgálata</i>	42
8. DISZKUSSZIÓ	43
8.1 Vizsgálatok limitációja és erőssége.....	50
9. ÖSSZEFOGLALÁS	52
10. SUMMARY	53
11. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AJÁNLÁSOK	54
11.1 Iskoláskorúak vizsgálata.....	54
11.2 Melanoma vizsgálata.....	55
12. REFERENCIA	56
13. KULCSSZAVAK	68
14. KEY WORDS	68
15. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	69
16. PUBLIKÁCIÓS LISTA	70
17. PREZENTÁCIÓK	74
18. FÜGGELÉK	75

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAPC	átlagos százalékos éves változás (average annual percent change)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	acrolentiginosus melanoma
ANOVA	varianciaanalízis (Analysis of Variance)
anti-CTLA-4	citotoxikus T-limfocita antigén-4 gátló monoklonális antitest
anti-PD1	programozott sejthalál fehérje 1 elleni antitest
APC	százalékos éves változás (annual percent change)
BRAF	emberi gén, amely egy B-Raf nevű fehérjét kódol
BRCA-1	1-es típusú emlőrákra hajlamosító gén
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDKN2A	ciklin-dependens kináz inhibitor 2A
cKIT	tirozin kináz receptor
CPD	ciklobután-pirimidin-dimerek
CTLA-4	citotoxikus T-limfocita antigén-4
DNS	dezoxiribonukleinsav
EH	esélyhányados
EMA	Európai Gyógyszerhatóság
FDA	Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal
GP	házi orvos (general practitioner)

GWAS	teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálat (Genome-wide association study)
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFN- α	interferon- α 2b
IL-2	interleukin-2
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LMM	lentigo maligna melanoma
MC1R	melanocortin 1 receptor gén
MEK	mitogén aktivált protein kináz
MITF	mikroftalmiahoz kapcsolódó transzkripciós faktor
MM	melanoma malignum
MT	megbízhatósági tartomány
NM	noduláris melanoma
PD-1	programozott sejthalál fehérje 1
PD-L1	programozott sejthalál halál-ligand 1
SPF	fényvédő faktor (sun protection factor)
SSM	felszínesen terjedő melanoma
TNM	T-primer tumor mérete, N-megnagyobbodott nyirokcsomók száma, M-metasztázis fennállása
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
UV	ultraibolya
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

3. BEVEZETÉS

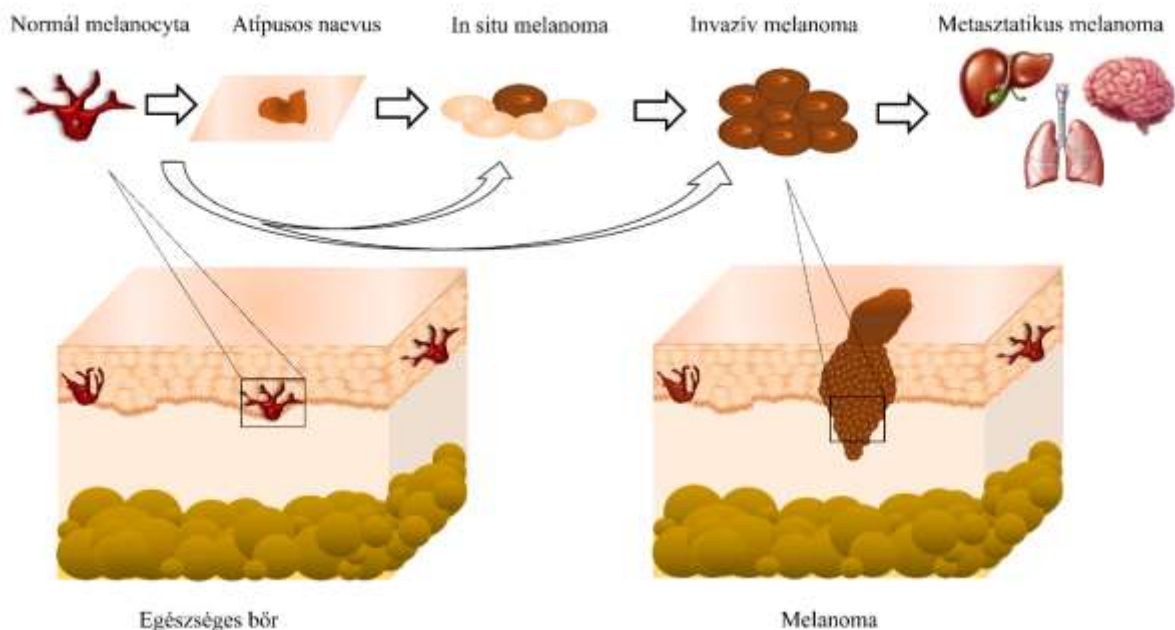
A cutan melanoma malignum a bőr festékesjtjeiből, azaz a melanocytaból kiinduló rosszindulatú daganat.

Hazánkban mind a melanoma morbiditás, mind a melanoma mortalitás magasabb a globális mutatók átlagértékeihez képest, de igazodik az európai átlaghoz. A melanoma incidencia az elmúlt évtizedekben fokozatosan növekedett a fehérbőrű népesség körében. A betegek túlélését befolyásolja a primer tumor vastagsága, az exulceráció jelenléte, ami nagyban meghatározza, hogy kialakulnak-e metasztázisok a regionális nyirokcsomókban, illetve képződnek-e távoli áttétek.

A melanoma terápiája igen költséges, emellett a metasztatikus betegség a kezelés folyamatos fejlődése ellenére ritkán kontrollálható. A kezelés költsége mellett még számolni kell társadalmi szinten a kiesett munkaerővel is, így rendkívül fontos megfelelő hangsúlyt fektetni a betegség megelőzésére, a primer és szekunder prevenciós stratégiák fejlesztésére, azok hatékony kialakítására, az adott földrajzi régióra vonatkozó környezeti faktorok figyelembe vételével. A malignus elváltozások idejében történő felismerése megnöveli a betegek túlélését, javítja az életminőségüket, valamint az egészségügyi rendszer számára is költséget kímél meg. Magyarországon, ezen belül az Észak-alföldi régióban is kevés adat áll rendelkezésünkre a melanoma incidencia trendbeli változásairól és a betegség előfordulását befolyásoló tényezők alakulásáról, ezért elemzéseinkben azt a célt tűztük ki, hogy az általános és középiskolás diákok körében felmérjük a melanoma kockázati tényezőit, valamint a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikán működő regionális melanoma centrum által szolgáltatott megbízható adatainkat analizáljuk aszerint, hogy megállapítsuk a trendbeli változásokat és azonosítsuk azokat a befolyásoló tényezőket, amelyekre fokozottan kell ügyelni, ezáltal meghatározhatjuk azokat a pontokat, ahol beavatkozási lehetőségeink vannak.

4. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A melanoma malignum a bőr festéksjtjeiből (melanocyták) kiinduló rosszindulatú daganat (1), amit különböző környezeti és genetikai faktorok határoznak meg (2). A crista neuralis eredetű melanocyták a bőrben a hám basalis rétegében helyezkednek el. Melanin pigmentet termelnek, ami dendritjeiken keresztül jut a hámsejtekbe. A naevusok (anyajegyek) a festéksjtek benignus daganatai. Vannak veleszületett és később kialakuló, szerzett anyajegyek, továbbá lehetnek típusosak és atípusosak (szabálytalanok). A nagyszámú anyajegy, illetve az atípusos anyajegyek nagy kockázatot jelentenek a melanoma malignum (MM) kialakulásában. A melanomák körülbelül mintegy 30%-a fejlődik ki már meglévő naevusból, ez a tény rajzolódik ki a melanoma szövettani leírásait vizsgálva (3, 4). A melanocytá malignus transzformációja számos molekuláris esemény során alakul ki és nem mindig ugyanaz a lépések sora, így a klinikai kép is rendkívül heterogén, és azt sem lehet előre jelezni, hogy melyik naevus fog malignizálódni (5). A melanomák nagyobb része a mai tudásunk szerint azonban de novo keletkezik (3, 4). (1. ábra)

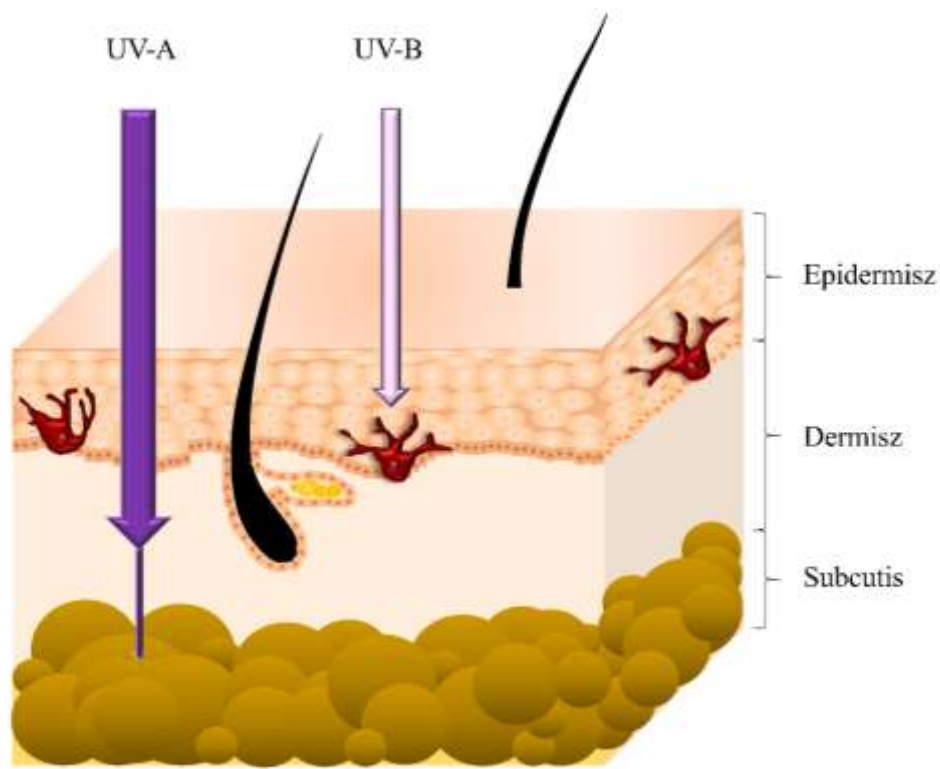


1. ábra A melanoma kialakulásának folyamata

4.1 A melanoma kialakulását befolyásoló környezeti faktorok

Az atípusos anyajegyek meglétéén túl további fontos kockázati tényezője a melanoma kialakulásának az ultraibolya (UV) sugárzás. Az UV-B sugárzás (280-315 nm) jelentős része (kb. 90%) elnyelődik az ózonréteg által, azonban számos tényező befolyásolja a mértékét, úgy, mint a földrajzi elhelyezkedés, a légköri szennyezettség, az évszak és a napszak. Az UV-B sugárzással ellentétben az UV-A sugárzás (315-400 nm) nagy része eléri a földfelszínt (6, 7). A hatásuk is eltérő, mivel az UV-B sugarak a bőr epidermisz felsőbb rétegeiben nagyrészt elnyelődnek, mindössze 9-15% éri el a festéksejteket, azonban a dezoxiribonukleinsavat (DNS) direkt módon károsítják ciklobután-pirimidin-dimerek (CPD) indukálásával és kisebb mértékben oxidatív báziskárosodást is okoznak. Ezzel szemben az UV-A sugarak mélyebben hatolnak be a bőrbe és mintegy 50%-a érheti el a junkcionális melanocytákat, ezáltal oxidatív báziskárosodást és egyszálú DNS töréseket idéznek elő, így fokozva az akut és krónikus szövetkárosodást (8-10). (2. ábra)

Az UV expozíció hatására aktiválódik a p53 tumorszupresszor fehérje, amely kulcsszerepet játszik a genotoxikus stresszorokra (UV és kémiaailag indukált DNS-károsodás) adott válaszban. A p53 közvetlenül aktiválja számos olyan gén transzkripcióját, amelyek a sejtciklus progresszióját és az apoptotikus sejtútvonalakat szabályozzák. Funkcióvesztése az abnormális sejt növekedését és annak túlélését eredményezi, valamint a diszfunkciója szerves részét képezi a tumor kialakulásának. A p53 mutáció a melanomák körülbelül 18%-ában fordul elő (11, 12).

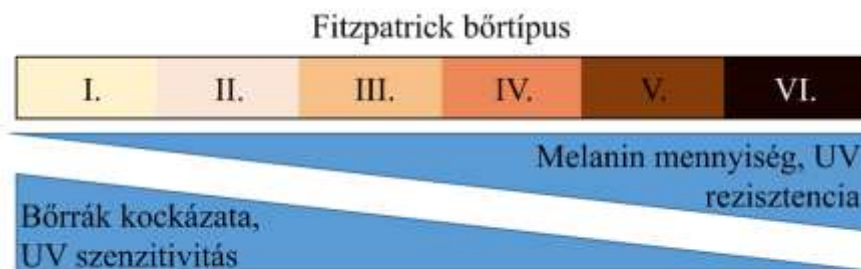


2. ábra UV-sugarak elnyelődése a bőrben

A mesterséges UV-készülékek, mint a szolárium is, alapvetően UV-A-t sugároznak, emiatt sok ember úgy véli, hogy a szolárium biztonságosabb (13). Azonban a mesterséges barnító készülékek alkalmazása kockáztnövelő, különösen fiatal korban történő rendszeres használatakor (14-16). Egyes szolárium készülékek akár 10-15-ször is nagyobb UV-A dózist bocsáthatnak ki, mint a szabadban, a déli órákban lévő sugárzás, ilyen intenzív expozíció a természetben nem is fordul elő (17, 18). A rendszeres szolárium készüléket alkalmazók esetében, az átlagos éves természetes úton kapott UV-A dózisonak akár az 1,2-4,7-szerese is érheti a szervezetet, nem számolva hozzá a napsütésből származó UV expozíciót (19). A szoláriumnak van akut és hosszú távú hatása is. Akut hatás lehet a leégés, erythema, bőrszárazság, viszketés, hányinger, egyes fennálló betegséget súlyosbíthatnak (pl.: szisztémás

lupus erythematosus). A hosszú távú egészségügyi hatások közé tartozik a bőr öregedése, a szemre gyakorolt hatás (pl. szürkehályog kialakulása) és karcinogenezis (19-21).

Epidemiológiai evidenciák szerint további jelentős rizikófaktor a világos bőr (22, 23). A bőrtípus azonosítására, a leégési kockázat osztályozására használt skála a Fitzpatrick klasszifikáció. Az I-es típusba tartoznak azok, akiknek nagyon világos a bőruk, szőke vagy vörös hajúak, illetve akiknek a bőre mindig leég és sosem barnul le. A II-es típusba olyan világos bőriűek sorolandók be, akiknek a bőre rendszerint leég és nehezen barnul. A III-as bőrtípus esetén a bőr csak néha ég le és fokozatosan barnul. A IV-es a mediterrán típusúak, akik könnyen barnulnak és ritkán égnek le. Továbbá az V-ös típusba a barna bőriűek tartoznak, akik nagyon ritkán égnek le és nagyon könnyen barnulnak, míg a VI-os típusba a fekete bőriűek sorolhatóak be, akik sosem égnek le. (3. ábra)



3. ábra Fitzpatrick bőrtípus skála

Az I-es típustól a VI-os típus felé nő a bőr pigmentáltsága, valamint az UV rezisztencia, míg az UV szenzitivitás és a bőrrák kialakulásának a kockázata csökken

A fokozott napfény expozíció (24), az életünk során elszenvedett napégések száma, különösen fiatalabb korban (25), illetve a több, mint 50 anyajegy megléte is magas kockázatot képvisel a melanoma kialakulása terén (26). Az új anyajegyeknek a növekvő száma maga is összefüggésben áll az időszakos, leginkább a déli órákban elszenvedett intenzív UV expozícióval (24, 27). Magyarországon túlnyomóan a világos bőrtípus (Fitzpatrick I-III) a legjellemzőbb, míg az átlagos napsütéses órák száma évente eléri akár a 2000 órát is, így a lakosság jelentős kockázatnak van kitéve.

Továbbá a kor és a nem ismert melanoma prognosztikai faktorok (28-31) A kor előrehaladtával nő a kockázat a melanoma kialakulására is, bár úgy tűnik, hogy a megjelenése már egyre fiatalabb korra tevődik át (32). Nem szerinti megoszlást tekintve, míg Új-Zélandon, Ausztráliában és az Egyesült Államokban a férfiaknál tapasztalható magasabb melanoma előfordulási arány, addig az európai országokban inkább női dominancia tapasztalható (33, 34). A melanoma lokalizációját tekintve is megfigyelhetünk nemek közti különbségeket, miszerint a férfiaknál jellemzőbben a törzsre, míg a nőknél leginkább az alsó végtagra lokalizálódnak a melanoma tumorok (35, 36).

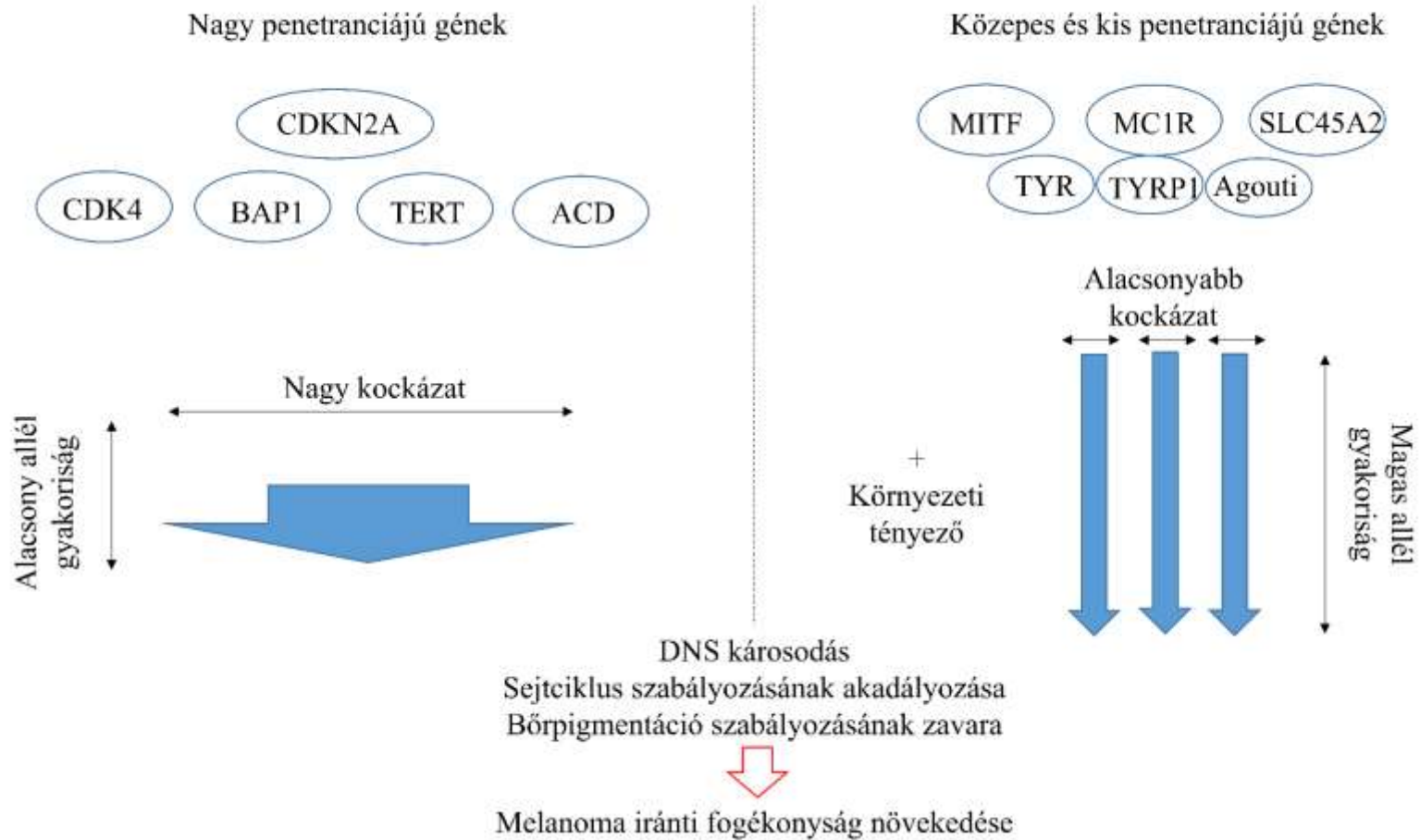
4.2 Genetikai meghatározottság

A genetikai meghatározottság is fontos a melanoma tekintetében, mivel az esetek megközelítőleg 10%-ában tapasztalható pozitív családi anamnézis (37, 38). Növeli az MM kialakulásának a kockázatát, ha a rokonságban fordult már elő melanoma, különösen, ha elsőfokú rokon viszony érintettség van (39).

A hajlamosító gének lehetnek alacsony, közepes és nagy penetranciájú gének, amelyek azt mutatják meg, hogy az adott mutációt hordozóknál mekkora valószínűséggel fog kialakulni a melanoma (40). A nagy penetranciájú gének közé sorolható a ciklin-dependens kináz inhibitor 2A (CDKN2A) mutáció, amely autoszomális domináns öröklődést mutat és a genetikailag meghatározott melanomák mintegy 20–40%-ának háttérében áll. Továbbá a teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok (GWAS) kimutatták, hogy a CDKN2A lókuszt körül találhatók variánsok összefüggést mutatnak nemcsak a melanomával, hanem a naevus számmal is (41, 42). A második nagy penetranciájú gén a ciklin-függő kináz 4, amely ugyanarra az útvonalra van hatással, mint a CDKN2A. További nagy penetranciájú gének közé sorolható a BRCA-1-hez kapcsolt protein-1, ami leginkább az uveális melanomával van összefüggésben (43), valamint a telomeráz-1 védelme, az adrenocorticalis dysplasia fehérje homológ, a telomerikus ismétlődő kötődési faktor 2 kölcsönhatásba lépő fehérje és a telomeráz RT is ide tartozik.

Ezeknek a nagy penetranciájú mutációknak a gyakorisága az általános populációban viszonylag elég alacsony. A kis, illetve a közepes penetranciájú gének nagyobb gyakorisággal fordulnak elő, de önmagukban nem tűnnek elegendőnek az onkogenezis végrehajtásához (44). (4. ábra)

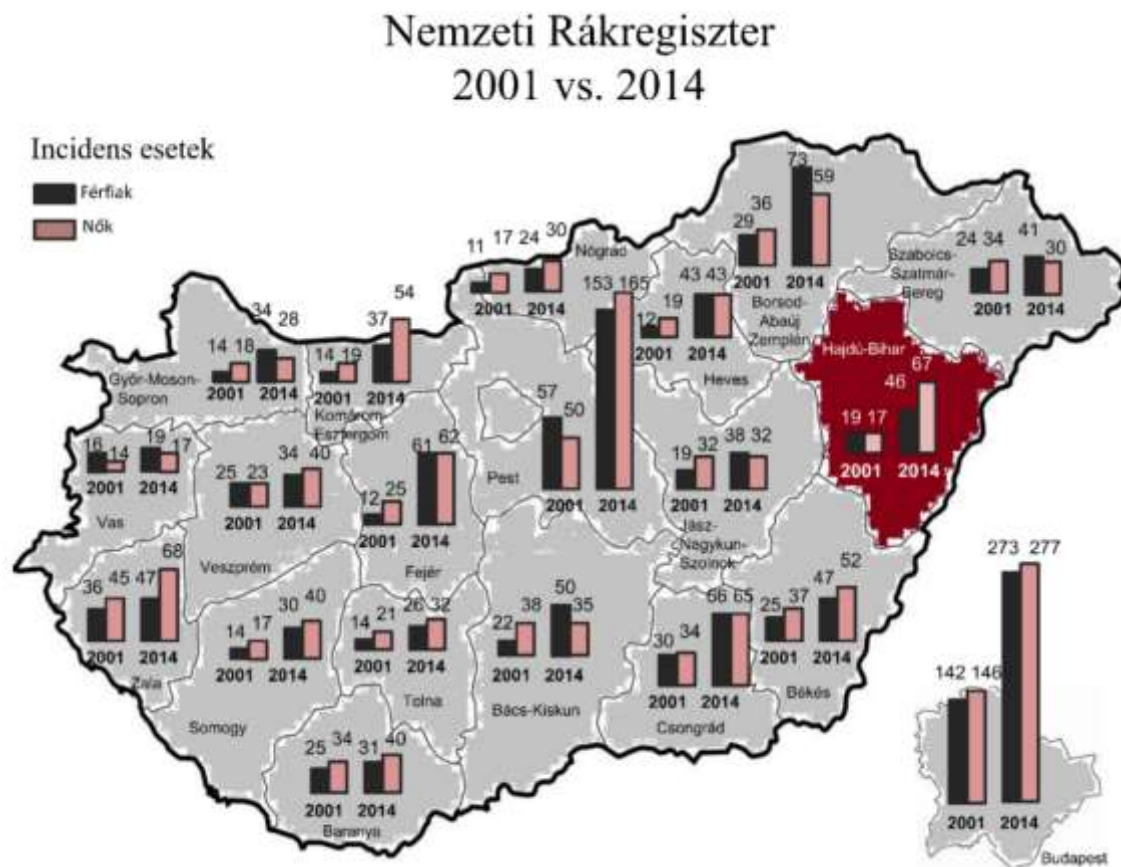
A melanocortin 1 receptor gén (MC1R) a bőr pigmentációjának a kulcsszabályozója (45), azonban a pigmentációtól független biológiai útvonalakon is hatással van a melanoma kifejlődésére (46). Továbbá egyes variánsai összefüggést mutattak a vörös haj fenotípussal, az UV érzékenységgel, a szeplőkkel, valamint a melanin szintézis eltolódásával (eumelanin-feomelanin) (47, 48). További közepes penetranciájú gén a mikroftalmiához kapcsolódó transzkripciós faktor (MITF), ami hasonlóan az MC1R-hez a pigmentáció szabályozásában játszik szerepet és szoros összefüggést mutat a melanomával, valamint az emelkedett naevus számmal (49). Az MC1R-hez és az MITF-hez képest a membránhoz társított transzport fehérje (solute carrier family 45, member 2) protektív tényezőnek bizonyult a melanomával szemben (50). A GWAS által 18 kis penetranciájú lókuszt határoztak meg, mint például a tirozinázt, a tirozinázzal kapcsolatos protein 1-et és az Agouti jelátviteli fehérjét, amelyek hatással vannak a fenotípusok kialakítására.



4. ábra Nagy, közepes és alacsony penetranciájú gének jellemzői

4.3 Epidemiológia

Mind a nem melanoma típusú bőrrák (51), mind a malignus melanoma incidenciája az elmúlt 40 évben világszerte emelkedett, főként a fehér bőrű népesség körében (52, 53). A legkiemelkedőbb melanoma incidencia értékek a világon, Új-Zélandon (35,8) és Ausztráliában (34,9) tapasztalhatóak, utána Észak-Amerika (13,8) következik. Európát tekintve a legmagasabb incidenciát Svájc (20,3) és Hollandia (19,4) mutatta, őket pedig Norvégia (18,8) és Svédország (18,0) követi. Az európai átlagtól (8,6) kicsit alacsonyabb a korra standardizált incidencia Magyarországon (7,1) viszont jóval magasabb, mint a világszintű átlagérték (3,0) (54, 55). Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter 1999 óta gyűjti össze a daganatos megbetegedések előfordulási gyakoriságát, új esetek számát. Hajdú-Bihar megyében az incidens melanoma esetek 2001-ről 2014-re megduplázódtak (5. ábra).



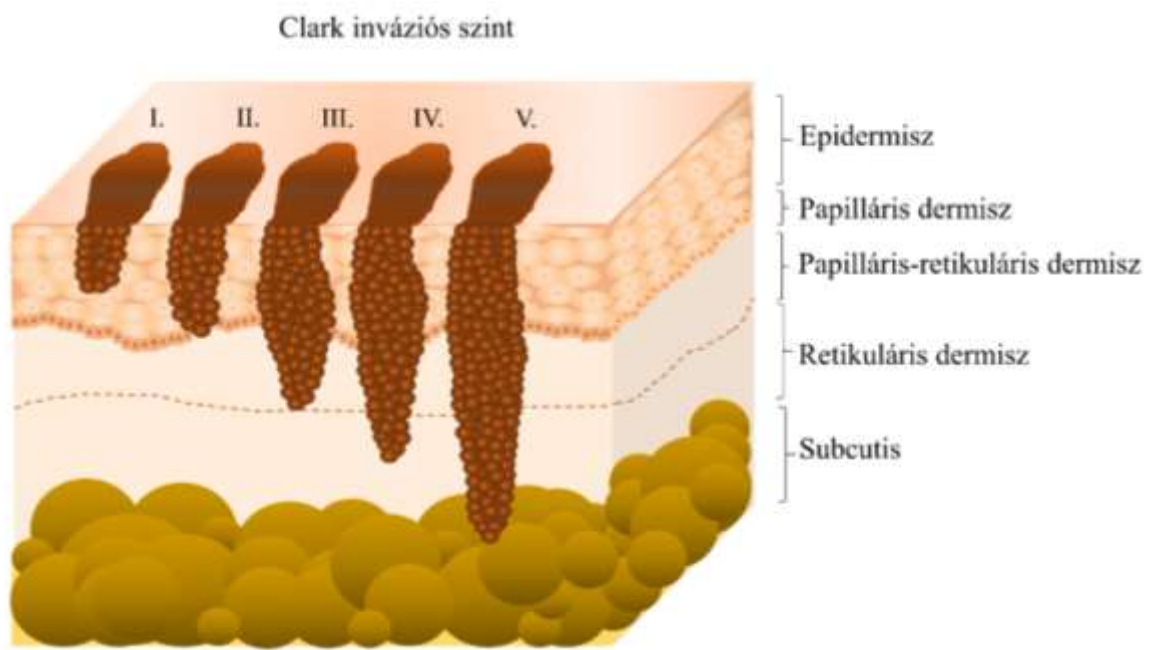
5. ábra Incidens esetek száma a Nemzeti Rákregiszter alapján 2001-ben és 2014-ben

A bőrdaganatok (beleértve a melanomát is) mortalitása tekintetében a legmagasabb korra standardizált halálozási arány 100 ezer főre nézve Új-Zélandon (6,5) és Ausztráliában (5,2) volt megfigyelhető, utána Szlovénia (4,1) és Norvégia (4,0), majd Lettország (3,5) következik, azonban Magyarországon is viszonylag magas mortalitási ráta tapasztalható (3,2) (56).

Nemcsak az egyénre, hanem a társadalomra is jelentős terhet ró a melanoma, egyrészt a kórházi költség, másrészt a kieső munkaerő miatt (57, 58). Azonban a korai felismerés javítja a prognózist, a betegek túlélését, életminőségét, valamint költséget kímél meg az egészségügyi rendszer számára (59, 60). Az ABCDE szabály a korai melanoma jegyek felismerését segíti, figyelmeztet a bőrelváltozás lehetséges rosszindulatúságára, ha aszimmetrikussá válik a képlet (A), a határ elmosódik (B), a színe megváltozik (C), az átmérője nő, többnyire nagyobb, mint 6 mm (D), illetve ha megváltozik, mint például érdessé, érzékennyé válik, vagy vérzik (E) (13). Azonban a felismerést nehezíti az, hogy az anyajegyek igen heterogének is lehetnek, több variáns is jelen lehet egyszerre egy egyén bőrén.

Az időben felismert malignus elváltozások (<1 mm tumor vastagság) esetén az 5 éves túlélés 92-97%, míg a 10 éves 86-95% körül mozog. Azok körében, akiknél a tumor vastagsága már eléri vagy meg is haladja az 1 mm-t, annak ellenére, hogy nincs kimutatható áttérés a regionális nyirokcsomókra vagy más szervekre a diagnózis felállításakor, az 5 éves túlélési arány 53-81% körüli, míg a 10 éves túlélési arány 40-67%. Amennyiben távoli áttét nem, de a regionális nyirokcsomó érintettsége fennáll az 5 éves túlélés 40-78%, a 10 éves túlélés pedig 24-68%. Távoli áttét jelenléte esetében mind az 5 éves, mind a 10 éves túlélési arány jelentősen lecsökken, az előbbinél 15-20%-ra, míg az utóbbinál már csak 10-15%-ról beszélhetünk (61-63). A melanoma kifeléyesedett volta ugyanolyan tumorvastagság esetén rosszabb prognózist jelent. A túléléssel összefüggésben áll a melanoma lokalizációja, valamint az invázió mélysége (Clark szint) is. A Clark szint azt mutatja meg, hogy a daganatsejtek milyen mélyen vannak beszűrődve a bőr anatómiai rétegeibe. A Clark I. stádiumban a malignus melanocyták az

epidermiszben helyezkednek el, míg a Clark II. stádiumban a bazális membránon keresztül már a papillaris rétegbe kerültek. A III. szint esetén a papillaris dermiszt kitöltik és áttérjednek a papillaris-retikuláris dermisz határig, ami vertikális növekedési fázisra utal. A IV. szintnél infiltrálják a retikuláris dermiszt, míg az V. szint során elérik a subcutis zsírréteget. Az 5-éves túlélés az I-II. stádiumban több mint 90%, a III. stádium esetében kb. 80%, a IV. szintnél 70% körüli, míg az V. stádiumban már lecsökken 50% alá (35, 36, 63, 64). (6. ábra)



6. ábra Clark inváziós szint

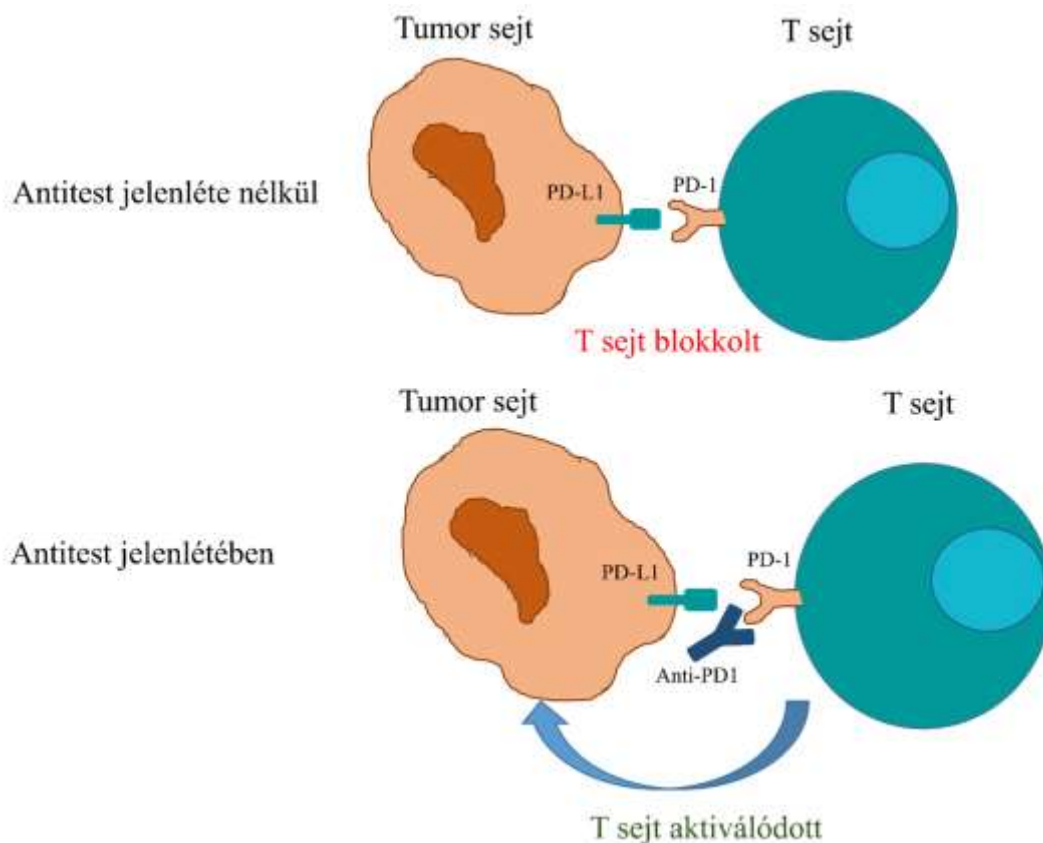
A melanoma típusát tekintve a leggyakoribb megjelenési forma a felszínesen terjedő melanoma (SSM), az esetek mintegy 50%-ában fordul elő. Élesen határolt, szabálytalan alakú, lapos, többszínű elváltozás, amely kezdetben horizontális növekedésű, azonban később vertikális növekedést mutat. A második leggyakoribb melanoma típus a vertikális terjedésű noduláris melanoma (NM), amely a melanomák mintegy 20-30%-át teszi ki. Kevésbé gyakran fordul elő a lentigo maligna melanoma (LMM), amely leginkább a napfénynek kitett bőrfelszínen, mint például az arc területén jelentkezik. Az acrolentiginosus melanoma (ALM) megközelítőleg 5%-ban fordul elő, és a tenyéren, a talpon, kéz- és lábujjakon figyelhető meg.

Jellemző rá a vastkos szaruréteggel bíró, kiszélesedett epidermisz, és a folyamatos atípusos melanocytaproliferáció (65). A hisztológiai típusokat tekintve a NM esetében rosszabb túlélés tapasztalható (66).

4.4 Terápia

A korai stádiumban felismert malignus elváltozások mintegy 90%-ban sebészi eltávolítással jól kezelhetők. Azonban amennyiben a tumor vastagsága meghaladja a 4 mm-t, illetve ha az exulceráció fennáll, akkor megnövekedik a regionális nyirokcsomóban lévő metasztázis kialakulásának a kockázata, amely pedig a távoli áttétek képződésének az esélyét emeli (67). Irreszekábilis áttétek esetében a korábbi években csak kemoterápiát és/vagy radioterápiát alkalmaztak, azonban ezek a kezelések csak kevés beteg esetében vezettek önmagukban teljes remisszióhoz, habár a fej-nyak régió nyálkahártyáit érintő melanomák esetében számos vizsgálat alátámasztotta a radioterápia hatékonyságát (68). Mindkét terápia esetében igaz, hogy a citotoxikus hatás nemcsak a daganatsejteken érvényesül, hanem a normál proliferatív sejtek sérülését, DNS károsodását is eredményezi. A kemoterápiás szerek közül a dacarbazine bizonyult a leghatékonyabbnak, azonban pozitív terápiás válasz esetén is a hatása kevés esetben volt tartós (69). A citokinek (interleukinek és interferonok) fontos szerepet játszanak a tumorelles immunválasz kiváltásában, ezért alkalmazhatók a melanoma immunterápiában, azaz az immunrendszer aktiválását célzó kezelésben. Az interferon- α 2b (IFN- α) igen magas dózisban való alkalmazása során hatást gyakorol a relapszusmentes és teljes túlélésre, azonban számos mellékhatást is okoz. Az IFN- α adjuváns terápiaként való alkalmazása mind az USA az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA - Food and Drug Administration), mind az Európai Gyógyszerhatóság (EMA) által elfogadott (70). Az interleukin-2 (IL-2) a T-sejtek által termelt citokin, az alkalmazása Európában nem terjedt el a magas toxicitása miatt (68). Az áttétes melanoma kezelésében az egyik meghatározó szerepet a célzott (target) terápia játssza a jelenlegi klinikai gyakorlatban. A target terápia gátolja a

daganatokban jelentkező vezető mutációk (BRAF, cKIT) által aktivált protein-kináz jelátviteli útvonalakat (71). Mind a BRAF inhibitorok, a vemurafenib vagy a dabrafenib, mind a cKIT gátló imatinib növelik a betegek túlélését. A BRAF inhibitor terápia hatékonyan redukálja a daganatos sejtproliferációt, valamint növeli az apoptózist, de gyakran gyógyszer rezisztencia alakul ki. Ennek elkerülése érdekében a BRAF inhibitort MEK inhibitorral (pl.: trametinib, cobimetinib) egészítik ki, ezt a kombinációs alkalmazást az FDA 2014 óta engedélyezi (72), és elfogadott terápia Európában is. A BRAF mutáció jelenlététől függetlenül a citotoxikus T-limfocita antigén-4 gátló monoklonális antitest (anti-CTLA-4) terápia (ipilimumab) és a programozott sejthalál fehérje 1 elleni antitest (anti-PD1) terápia (nivolumab, pembrolizumab) bizonyult a leghatékonyabbnak a betegek túlélését illetően. A CTLA-4 a T-sejteken expresszálódik, és ha a dendritikus sejtek B7 ligandja kötődik a CTLA-4 molekulához, akkor a T-sejt aktiváció csökken. Az anti-CTLA-4 hatására a T-sejt aktiváció növekszik. Az anti-PD1 terápia működésének az alapja az, hogy az anti-PD1 jelenléte nélkül a tumor sejt PD-L1 ligandja kötődik a T-sejt PD-1-hez, ezáltal a daganatos sejt gátolja az immunsejtet, így blokkolja az ellene irányuló támadást. Azonban, ha az antitest jelen van, akkor nem engedi, hogy a PD-L1 és a PD-1 kötődjenek, így újraaktiválódnak a T-sejtek és megkezdődhet a támadás a daganatos sejtek ellen (73). Mindezen terápiák rendkívül költségesek, és nem is mindenkinél hatásosak, így elsősorban a betegség megelőzésére, illetve minél korábbi felismerésére szükséges a hangsúlyt elsődlegesen fektetni. (7. ábra)



7. ábra Anti-PD1 terápia elve

4.5 Prevenció

Mind a morbiditás, mind a mortalitás csökkentése érdekében a primer és szekunder prevenció alkalmazása, valamint annak javítása szükséges. A primer prevenció elsősorban a természetes és a mesterséges UV expozíció csökkentésére koncentrál. Világszerte számos program indult annak érdekében, hogy a melanomáról, kockázati tényezőiről tájékoztassák az embereket, valamint, hogy a prevenció fontosságára felhívják a figyelmet. A Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (13) útmutatót adott ki az iskolák számára a bőrdaganat megelőzéséről, valamint a U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (74) és a Community Guide megelőző, intervenciók ajánlásokat készített minden korcsoport számára.

Továbbá az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization (WHO)) (75), az International Agency for Research on Cancer (IARC) (54) és az American Academy of

Dermatology szervezetek céljai között szerepel a szolárium káros hatásaira való figyelmeztetés, illetve törvényben történő szabályozása annak, hogy a 18 év alattiak körében tilos legyen a szolárium használata (76). Azonban mivel a melanoma nem egységes tumorfajta, valamint az esetek megközelítőleg 60%-ában tehető felelőssé valamilyen formában az UV expozíció, így az UV sugárzásra koncentrálnó primer prevenció nem jelent teljes védelmet. Hazánkban a 2000-es évek második felében indultak a felvilágosító és szűrőprogramok (77), amelyek megújítása, illetve új alapokon történő megerősítése mára már szükségessé vált (78).

Az már bebizonyosodott, hogy populáció szintű szűrés, mint szekunder prevenció, megvalósítása nem költséghatékony, valamint nem alkalmas a mortalitás csökkentésére (79-81). Mindazonáltal mind a primer, mind a szekunder prevenció hatékony stratégiája országonként szükségszerűen eltérő lehet, attól függően, hogy milyen összetételű genetikai, populációs és környezeti tényezők járulnak hozzá a melanoma kialakulásához az adott földrajzi helyen. A melanoma incidencia trendjeire vonatkozó epidemiológiai vizsgálatok, érintve a Breslow-tumor vastagságát, az anatómiai lokalizációt és a különböző országok demográfiai adatait, segíthetnek a közegészségügyi erőfeszítések javításában a melanoma morbiditása és mortalitása tekintetében. Az ilyen típusú vizsgálatok feltárhatnak aktuális ellátási problémákat, és más hazai, illetve külföldi centrumokban tapasztalt trendekkel történő összehasonlításra is lehetőséget adnak.

Magyarországon, a Hajdú-Bihar megyében lévő Debreceni Egyetem Bőrklínikája jól lefedi az Észak-alföldi területet, mivel ebben a régióban ez a centrum gondoskodik a melanomával diagnosztizált betegekről, egy helyen összpontosul a betegek diagnózisa, kezelése és nyomon követése, amely kiváló lehetőséget ad részletesebb epidemiológiai vizsgálatra. A rákregiszterekben a hiányzó klinikai és patológiai adatok magas aránya korlátozó tényező lehet a járványügyi vizsgálatokban (82), azonban a saját kórházi nyilvántartásunkban a hiányzó adatok alacsony arányát sikerült elérni.

5. CÉLKITŰZÉS

Az elmúlt években mind a melanoma, mind a nem melanoma típusú bőrrák incidenciája jelentősen emelkedett. Mivel mind a társadalomra, mind az egyénre jelentős terhet rónak ezen betegségek, így elengedhetetlenül fontos a megfelelő prevenció kialakítása az adott földrajzi elhelyezkedéshez igazítva, figyelembe véve az adott genetikai és környezeti faktorokat. Magyarországon a 2000-es évek második felében indultak felvilágosító és szűrőprogramok, azonban mára már szükségessé vált a megújításuk. Hazánkban nem volt elegendő vizsgálat arra vonatkozóan, hogy milyenek az iskoláskorúak napozási és fényvédelmi szokásaik, valamint a melanomával kapcsolatosan hogyan alakult az incidencia trend, milyen befolyásoló tényezőket kell figyelembe venni. Ezen adatok birtokában véleményünk szerint hatékonyabb prevenció stratégia kerülhet kidolgozásra. Vizsgálatainkban célunk volt:

1. az általános és középiskolás (12-19 éves) diákok napozási és fényvédelmi szokásainak felmérése
2. nemzetközi adatokkal való összehasonlítása a napozási és fényvédelmi szokásoknak
3. iskolaorvosok oktatása, továbbképzése annak érdekében, hogy felismerjék az atípusos naevusokat a fizikális vizsgálat során, ezáltal bevonásra kerülnek a prevenció fejlesztésébe
4. a melanoma malignum incidenciájának megállapítása, illetve meglévő trend felmérése
5. a betegek nem- és korösszetételének analízálása
6. elemezni, hogy a diagnosztizált tumorok típusa, lokalizációja, illetve a melanoma vastagsága hogyan változott a vizsgált időszakokban
7. azon prevenció pontok azonosítása, ahol fejlesztésre van lehetőség.

6. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

6.1 Iskoláskorúak vizsgálatának populációja

Keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk 2007-ben a bőr típusának, a pigmentált elváltozások számának és a fényvédelmi és napozási szokásoknak a felmérésére. Összesen 20 debreceni iskola került bevonásra a vizsgálatba, 12 általános iskola és 8 gimnázium (1157 tanuló). Az általános iskola tanulói 12-15 évesek voltak, míg a középiskolás diákok 15-19 évesek. A 18 iskolaorvos két alkalommal több, mint 2 órás bőrgyógyászati továbbképzésen vett részt, ahol a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika bőrgyógyász szakorvosai részletesen oktatták a Fitzpatrick bőrtípus klasszifikációját, a naevus szám megbecsülését, az atípusos naevus felismerését, ismertették a melanoma malignum típusait és rizikó tényezőit, illetve a felismerését. Továbbá a napfény által potenciálisan a bőrön keletkező elváltozásokról és betegségekről, az akut napégésről, a bőr öregedéséről, az anyajegyek keletkezéséről, a karcinogenezisről is informálódtak az iskolaorvosok, valamint interaktív szeminárium formájában az anyajegyek típusairól, illetve differenciál diagnosztikai problémákról kaptak oktatást. Az iskolaorvosok bevonása azért is volt célszerű ebben a vizsgálatban, mivel minden diáknak kötelező részt vennie az iskolai éves fizikális vizsgálaton. Az iskolaorvosok rögzítették a típusos és az atípusos naevusok számát, lokalizációját, Fitzpatrick-skála szerinti bőrtípust. A képlet naevusnak lett besorolva, ha a következő szempontoknak megfelelt: jól körülhatárolt, kerek ovális lézió, általában 2-6 mm átmérőjű, általában szimmetrikus, de sok esetben előfordulhat kis aszimmetria, azonban a szélek jól körülhatárolhatóak. Az atípusos naevus jellemzői az aszimmetria, szabálytalan szélek, több mint egy szín megléte, több mint 6 mm átmérő, valamint az adott személyen az összes többi anyajegyétől nagyon eltérő képlet (83). A naevus szám kategorizálva lett: kevesebb mint 5; 5-20; és több mint 20 naevus (84, 85).

A fizikális vizsgálaton túl a diákok otthon a szülők segítségével kérdőívet töltöttek ki a napozási és fényvédelmi szokásaikkal kapcsolatosan. A 37 kérdésből álló kérdőívet a

Bőrgyógyászati Klinika bőrgyógyász szakorvosai állították össze, amely részletesen kitért a fényvédelmi szokásokra (fényvédőkrém használata, ruhával való védekezés a napsugárzás ellen, kalap viselése, árnyékban való tartózkodás), a napozási szokásokra (mikor és mennyit tartózkodik a napon), szolárium használatra és az elszenvedett napégések számára is. Összesen 612 értékelhető kérdőív került feldolgozásra.

Mind a szülők, mind a diákok beleegyezésüket adták a vizsgálathoz (etikai engedély száma: 2592/2007).

6.2 Melanoma vizsgálat populációja

Retrospektív vizsgálatunk alapját a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika melanoma adatbázisa képezte, amelyet kiegészítettünk a MedSolution kórházi információs rendszerben rögzített szövettani és klinikai adatokkal. (A vizsgálat etikai engedély száma: 9555-2/2017/EKU). A Klinikán 2000 óta vannak gyűjtve minden egyes évre az incidens esetek, amely során rögzítésre kerültek az adott betegek esetében a korábban kapott és a jelenlegi terápiák, a laborparaméterek különös tekintettel a szérumbiomarkerekre (S100B, LDH), valamint a terápia során elvégzett képalkotó vizsgálatok eredményei, amely alapján megállapítható, hogy a kezelés hatására a betegség esetén remisszióról (teljes vagy részleges), stabil állapotról vagy progresszióról beszélhetünk.

Mivel a vizsgált időszakban (2000-2014) a debreceni Bőrclinika volt Hajdú-Bihar megyének a melanoma centruma, az adataink az ebben a megyében élő populációra reprezentatívak. A vizsgált időszakot öt periódusra osztottuk, háromévenkénti bontásban (2000-2002; 2003-2005; 2006-2008; 2009-2011; 2012-2014). Az összesen 1464 személy 1509 szövettanilag igazolt melanoma adatait elemeztük. Az adatbázisban rögzítésre került a betegek életkora, neme, a primer tumor operációjának az időpontja, a tumorok klinikopatológiai típusa, lokalizációja (fej-nyak, felső végtag, alsó végtag, törzs), Breslow vastagsága, a Clark inváziós szintje (I-V), az ulceráció megléte vagy hiánya, valamint az, hogy fennáll-e regionális

nyirokcsomó, satellita, in transit, illetve távoli áttét. A stádiumot, a diagnózis felállításakor az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. kiadásának (2009) klinikai TNM stádium besorolása alapján határoztuk meg. (1. táblázat)

1. táblázat AJCC szerinti stádium beosztás

Stádium	Tumorméret	Nyirokcsomó áttét	Metasztázis
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	T1a-4b	≥N1	M0
IV	T1a-4b	N0-3	≥M1

a – ulceráció hiánya; b –ulceráció megléte

Tumorméret kategorizálása: T1 ≤ 1,00 mm, T2 1,01-2,00 mm, T3 2,01-4,00 mm, T4 >4,00 mm

A standardizált incidenciák kiszámításához Hajdú-Bihar megye lakosságszámát az egyes évekre vonatkozóan a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) szolgáltatta (populáció meghatározása minden egyes év esetén január 1-jén). A referencia populáció meghatározásához a Központi Statisztikai Hivatal és a Nemzeti Rákregiszter adatai lettek felhasználva (86, 87). A 2000-es évre vonatkozóan az incidenciák értéke nem került kiszámításra, mivel nem áll rendelkezésünkre erre az évre vonatkozólag megbízható adat a Nemzeti Rákregiszter

adatbázisában. Az incidencia trend meghatározásához felhasználtuk a világ standard populáció kormegoszlási adatait (88).

6.3 Statisztikai elemzés

Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével elemeztük. Deskriptív analízis esetében a kategorikus változókat százalékosan, míg a folytonos tényezőket átlag±szórással tüntettük fel. Továbbá a kategorikus változók esetében khi-négyzet vagy Fisher exact tesztet alkalmaztunk. Amennyiben az adataink nem normál eloszlást mutattak, akkor a két csoport összevetése során Mann-Whitney U tesztet használtunk, azonban ha normális eloszlást tapasztaltunk, akkor két-mintás t-próbát alkalmaztunk. Három vagy több csoport összehasonlítása során ANOVA tesztet végeztünk Tukey post hoc teszttel kiegészítve.

Binomiális logisztikus regressziót alkalmaztunk a napégés befolyásoló tényezőinek elemzése során a nemre, korra (általános iskolások: 12-15 éves; középiskolás diákok: 15-19 éves), haj és szemszínre, napozási és fényvédelmi szokásokra. Továbbá a magasabb naevus szám és a vastagabb melanomák befolyásoló tényezőinek elemzését multinomiális logisztikus regresszió segítségével végeztük el. A kapott mutató az esélyhányados (EH) volt a hozzátartozó 95%-os felső és alsó megbízhatósági tartománnyal (MT). Amennyiben az EH értéke 1, akkor a vizsgált tényező (expozíció) és a kimenetel (outcome) között nincs kapcsolat, ha az EH mutató kisebb, mint 1, akkor protektív tényezőről van szó, míg ha nagyobb, mint 1, akkor az azt jelenti, hogy az expozíció növeli az outcome kialakulási esélyét.

Direkt standardizálás segítségével kiszámításra került az országos standardizált incidencia ráta. Standard populációként a világ standard populációs koreloszlását vettük alapul.

Hajdú-Bihar megyében a korra és nemre standardizált melanoma incidencia ráta (100 000 főre nézve) indirekt standardizáció segítségével lett kalkulálva az országos adatokhoz viszonyítva.

A melanoma incidencia trendet joinpoint regresszió teszttel elemeztük, amely során meghatároztuk a százalékos éves változást (APC - annual percent change), illetve az átlagos százalékos éves változást (AAPC - average annual percent change) és azonosítottuk a töréspontokat a trendben. Amennyiben az $AAPC \leq 1$, akkor a változás kismértékű, 1 és 4 között közepes, míg 4 fölött jelentős a változás.

A szignifikancia szint minden esetben $p < 0,05$ volt, a jelölések során, * jelöli, ha $p < 0,05$, **, ha $p < 0,01$ és ***, ha $p < 0,001$.

A statisztikai elemzés SPSS 19. (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0 Armonk, NY: IBM Corp.) programmal történt. Az APC és AAPC kiszámítása a Joinpoint Regression Program (Verzió 4.4.0.0. Statistical Methodology and Application Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute, January 2017; USA) segítségével valósult meg.

7. EREDMÉNY

7.1 Iskoláskorúak vizsgálatának elemzése

A vizsgálatba összesen 20 iskolából 1157 diák (704 általános iskolás, 453 középiskolás) került bevonásra. A 18 iskolaorvos megvizsgálta a tanulók bőrét, meghatározta, hogy melyik bőrtípusba tartoznak, valamint megállapította a típusos és atípusos naevusok számát. Az átlagos kor az általános iskolások tekintetében $13,11 \pm 0,50$ év volt, míg a középiskolásoknál $17,06 \pm 0,55$ év. A nemek arányát tekintve a két csoport között szignifikáns különbség volt, a lányok aránya inkább az általános iskolásoknál volt magasabb, míg a fiúk a középiskolásoknál ($p=0,027$). (2. táblázat)

Az önbevallásos kérdőívet 612 fő töltötte ki értékelhetően, ebből 393 általános iskolás tanuló volt, míg 219 középiskolás diák. Az átlagos kor a kérdőívet kitöltők körében $13,16 \pm 0,55$ év volt az általános iskolásoknál, míg $17,09 \pm 0,55$ év volt a középiskolásoknál. A nemek gyakoriságát tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,070$). (2. táblázat)

2. táblázat A vizsgálati populáció kor és nem szerinti bemutatása

	Iskolaorvosok általi felmérés N=1157			Kérdőíves felmérés N=612		
	Általános iskolások N=704	Középiskolá sok N=453	p-érték	Általános iskolások N=393	Középiskolá sok N=219	p-érték
Nem (%)			0,027*			0,070
fiúk	323 (45,9%)	238 (52,5%)		164 (41,7%)	108 (49,3%)	
lányok	381 (54,1 %)	215 (47,5%)		229 (58,3%)	111 (50,7%)	
Kor (év) átlag \pm SD	$13,11 \pm 0,50$	$17,06 \pm 0,55$	<0,001***	$13,16 \pm 0,55$	$17,09 \pm 0,56$	<0,001***
medián és [IQR]	13 [12-16]	17 [15-19]		13 [12-16]	17 [15-19]	

A statisztikai elemzést khi-négyzet próbával és Mann-Whitney U teszttel végeztük.

SD – szórás, IQR – interkvartilis tartomány

* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$

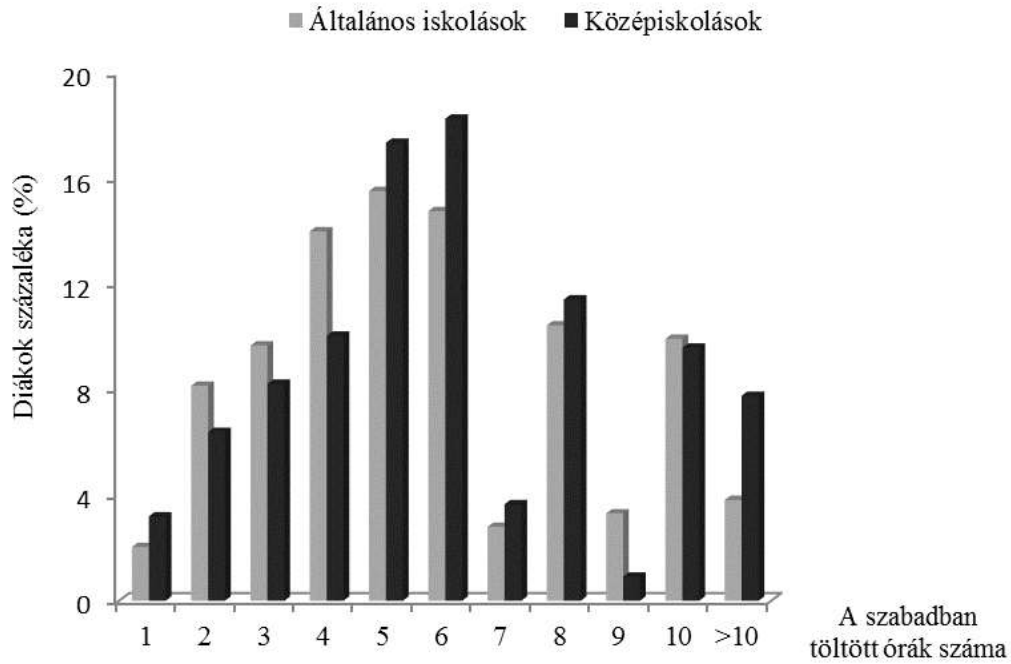
7.1.1 Iskolaorvosok által történő felmérés

Az iskolaorvosok meghatározták a diákok (N=1157) bőrén található típusos és atípusos naevusok számát. Mindkét korcsoportban szignifikánsan gyakrabban lokalizálódtak az anyajegyek a törzsön. ($p < 0,001$) Az általános iskolások 22,6%-ának, míg a középiskolások 11,9%-ának volt kevesebb, mint 5 naevusa. A fiatalabb korcsoportúak mintegy 55,1%-ának, míg az idősebb korosztályúak 54,8%-ának volt 5 és 20 közötti naevus száma. Több mint 20 naevus számmal rendelkezett az általános iskolás tanulók 20,7%-a és a középiskolások 27,2%-a. A tanulók igen kevés százaléka esetében fordult elő, hogy nem volt egyetlen egy naevus sem a bőrükön (általános iskolások: 1,6%, illetve középiskolások: 6,0%).

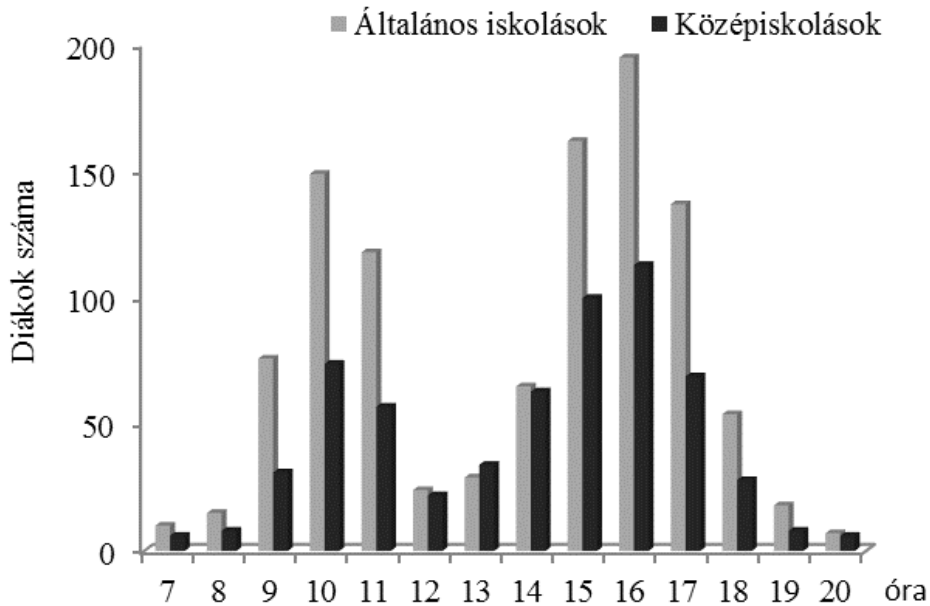
Atípusos anyajegy a tanulók 62,8%-nál volt megfigyelhető az iskolaorvosok megítélése szerint. Az általános iskolások 54,7%-ának és a középiskolások 35,1%-ának volt egy vagy kettő szabálytalan anyajegy. Tíz fölötti atípusos naevusa a fiatalabb korosztály 3,0%-ának, míg az idősebb korcsoportúak 1,1%-ának volt.

7.1.2 Önbevallásos kérdőív

Kérdőív segítségével felmértük a diákok (N=612) napozási szokásait kor és nem szerinti bontásban. Az általános iskolások körében a lányok 70,1%-a, míg a fiúk 29,9%-a napozott ($p < 0,001$). Ugyanez a tendencia volt tapasztalható a középiskolások körében is, szignifikánsan több lány napozott (61,5%), mint fiú (38,5%) ($p < 0,001$). Az általános iskolások 39,2%-a, míg a középiskolások 23,3%-a csak a nyaralások során napozott, míg azok aránya, akik a nyár során napi, illetve heti rendszerességgel napoztak az előbbi csoport esetében 15,0%, az utóbbinál pedig 23,7% volt. Átlagosan a tanulók a nyári évszak időtartama alatt megközelítőleg 6 órát töltöttek a szabadban naponta (általános iskolások: $5,82 \pm 2,84$ óra/nap; középiskolások: $6,16 \pm 3,02$ óra/nap) (8.a ábra), nagyrésztük elkerülte azt az időszakot, amikor a legmagasabb az UV sugárzás. (8.b. ábra)

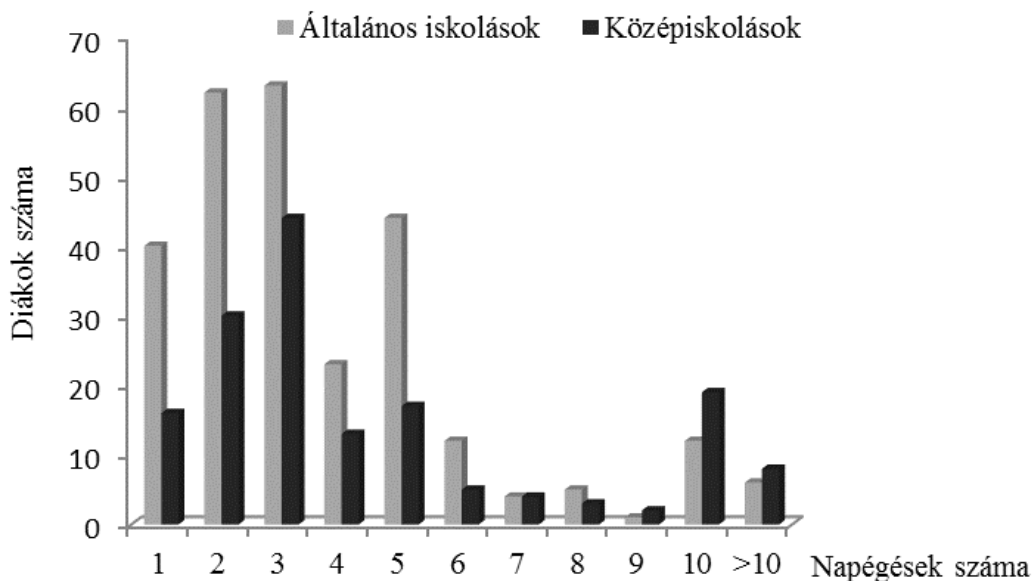


8.a ábra. Az általános és középiskolás diákok százalékos megoszlása a szabadban töltött órák száma tekintetében



8.b. ábra Az általános és középiskolás diákok száma a napon tartózkodás időpontjában

A napégések számát vizsgálva azt találtuk, hogy a diákok mintegy 73,7%-a (N=451) szenvedett már el az élete során súlyos napégést, továbbá az általános iskolások 43,3%-a, míg a középiskolások 52,5%-a számolt be 3 vagy annál több napégésről. (9. ábra) Szignifikánsan gyakoribb volt a napégések száma a középiskolások körében ($4,83 \pm 4,23$), mint az általános iskolásoknál ($3,80 \pm 2,93$) ($p=0,007$).



9. ábra Az általános és középiskolás diákok körében az életük során elszenvedett napégések száma

Továbbá a felmérés megmutatta, hogy a tanulók mintegy 10,1%-a semmilyen módon nem védekezett a napsugárzás ellen. Az általános iskolások körében a fényvédőkrém alkalmazása ($p=0,002$), valamint a kalappal történő védekezés szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult ($p<0,001$), mint a középiskolások körében. (3. táblázat) Minden korosztályt figyelembe véve, a lányok leginkább a fényvédőkrémet, míg a fiúk inkább a ruhával történő védekezést részesítették előnyben.

3. táblázat. Napozási és fényvédelmi szokások az általános és középiskolás diákok körében.

	<i>Általános iskolások</i>	<i>Középiskolások</i>	
	<i>N=393</i>	<i>N=219</i>	<i>p-érték</i>
Direkt napozás	17 (4,3%)	15 (6,9%)	0,181
Fényvédőkrém használata	276 (70,2%)	126 (57,5%)	0,002**
Ruhával történő védekezés	125 (31,8%)	72 (32,9%)	0,786
Kalap viselése	235 (59,8%)	90 (41,1%)	<0,001***
Nem alkalmaz semmilyen védelmet	37 (9,4%)	25 (11,4%)	0,462
Szolárium használata	9 (2,3%)	33 (15,1%)	<0,001***

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

A tanulók jelentős része (általános iskolás lányok: 58,1%; középiskolás lányok 40,2%; általános iskolás fiúk: 49,0%; középiskolás fiúk 44,2%) 15-30 fényvédő faktorszámú (SPF) krémet alkalmazott. A harminc feletti SPF krémet mindössze az általános iskolás fiúk 15,9%-a, a középiskolás fiúk 6,3%-a, míg a fiatalabb lányok 12,0%-a és az idősebb korosztályú lányok 10,3%-a használta.

A diákok 6,9%-a használt már szolárium berendezést. Szignifikánsan több középiskolás alkalmazta már (15,1%), mint általános iskolás diák (2,3%) (p<0,001). (3. táblázat) A tanulók többsége (57,1%) azt nyilatkozta, hogy a divatos barna bőrszín elérése érdekében használta a mesterséges barnító készüléket, míg 23,8%-uk a napégés megelőzése végett.

7.1.3 Az önbevallásos kérdőívet kitöltők fizikális vizsgálata az iskolaorvosok által

Az önbevallásos kérdőívet megfelelően kitöltő tanulók (N=612) bőrét az iskolaorvosok a Fitzpatrick bőrtípus skála szerint kategorizálták. A tanulók 21,4%-a az I-es bőrtípusba, 60,8%-a a II-esbe, 16,5% a III-asba, míg csupán 1,3%-a a IV-es csoportba tartozott. A tanulók többsége (általános iskolások: 55,5%; középiskolások: 51,6%) 5 és 20 közötti naevus számmal rendelkezett. Több, mint 20 anyajegye volt a fiatal korcsoportúak 23,7%-ának, míg az idősebb korosztálybeliek 27,9%-ának. Továbbá az általános iskolai tanulók 18,3%-ának volt kevesebb,

mint 5 anyajegye, míg 2,6%-ának egyáltalán nem volt a bőrén naevus. A középiskolások esetében az előbbi paraméter 15,1%-nak bizonyult, míg az utóbbi 5,5% volt.

Megvizsgáltuk binomiális logisztikus regresszió segítségével a fiatalkori napégések befolyásoló tényezőit az általános és a középiskolás diákok körében. Az általános iskolai tanulók körében nagyobb eséllyel égtek le azok, akiknek világos a hajszínük ($p=0,049$), akiknek I-es ($p=0,012$) vagy II-es a bőrtípusuk ($p=0,003$), akik szeretnek direkt napozni ($p=0,035$), valamint akik nem viselnek semmilyen fényvédő ruházatot a kint tartózkodás során ($p=0,037$). A középiskolások esetében csak a nem bizonyult befolyásoló tényezőnek, a fiúk nagyobb eséllyel égtek le, mint a lányok ($p=0,035$). (4. táblázat)

4. táblázat. A leégés befolyásoló tényezői az általános és középiskolás tanulók körében.

Változók	EH [95% MT]	p-érték
Általános iskolások		
Világos hajszín/Sötét hajszín	2,35 [1,01; 5,49]	0,049
I-es Fitzpatrick bőrtípus/III-as Fitzpatrick bőrtípus	2,61 [1,24; 5,50]	0,012
II-es Fitzpatrick bőrtípus/III-as Fitzpatrick bőrtípus	2,61 [1,38; 4,94]	0,003
Napozik/Nem napozik	1,82 [1,04; 3,18]	0,035
Nem alkalmaz fényvédő ruházatot/Alkalmaz fényvédő ruházatot	2,37 [1,21; 3,80]	0,037
Középiskolások		
Fiúk/Lányok	2,32 [1,06; 5,05]	0,035

A táblázatban csak a szignifikáns eredményeket tüntettük fel. A modellben szereplő változók: kor, nem, hajszín, szemszín, bőrtípus, fényvédelmi és napozási szokások, szolárium használata. EH – esélyhányados; 95% MT – 95%-os megbízhatósági tartomány

Továbbá megvizsgáltuk multinomiális logisztikus regresszió segítségével, hogy a magasabb naevus szám mely változókkal áll kapcsolatban. Az elemzés azt mutatta, hogy nagyobb eséllyel van több, mint 20 anyajegye annak, akinek a Fitzpatrick bőrtípusa I-es ($p=0,001$) vagy II-es ($p=0,001$), illetve aki szoláriumot használ ($p=0,040$). (5. táblázat)

5. táblázat. Az emelkedett naevus szám befolyásoló tényezői

Naevus szám >20		
Változók	EH [95% MT]	p-érték
I-es Fitzpatrick bőrtípus/III-as Fitzpatrick bőrtípus	4,83 [1,92; 7,20]	0,001
II-es Fitzpatrick bőrtípus/III-as Fitzpatrick bőrtípus	3,76 [1,76; 6,02]	0,001
Szolárium alkalmazása/Nem szoláriumozik	2,19 [1,04; 4,63]	0,040

A táblázatban csak a szignifikáns eredményeket tüntettük fel. A modellben szereplő változók: kor, nem, bőrtípus, napégés, napozási szokások, szolárium használata.

EH – esélyhányados; 95% MT – 95%-os megbízhatósági tartomány

7.2 Melanoma vizsgálat elemzése

Vizsgálatunk alapját az 1509 incidens malignus melanoma (1464 fő) adatait tartalmazó adatbázis szolgáltatta. A vizsgált időszakot (2000-2014) öt periódusra osztottuk, háromévenkénti bontásban (2000-2002; 2003-2005; 2006-2008; 2009-2011; 2012-2014). A 2000-2002 közötti időszakban 231 tumor (229 fő), a 2003-2005 periódusban 271 melanoma (266 fő), a 2006-2008 közötti években 338 melanoma (320 fő), valamint 2009 és 2011 között 351 tumor (342 fő), míg a 2012-2014-es időszakban 318 melanoma (307 fő) adatait analizáltuk. (6.a és 6.b táblázat)

6.a táblázat Melanomás populáció deskriptív analízise

Betegek	2000-2002 N=229	2003-2005 N=266	2006-2008 N=320	2009-2011 N=342	2012-2014 N=307	Total N=1464
Nem N (%)						
Férfi	105 (45,9)	108 (40,6)	138 (43,1)	156 (45,6)	133 (43,3)	640 (43,7)
Nő	124 (54,1)	158 (59,4)	182 (56,9)	186 (54,4)	174 (56,7)	824 (56,3)
Korcsoport N (%)						
<40	32 (14,0)	40 (15,0)	49 (15,3)	48 (14,0)	38 (12,4)	207 (14,1)
40-59	95 (41,5)	101 (38,0)	117 (36,6)	103 (30,1)	109 (35,5)	525 (35,9)
60-79	83 (36,2)	109 (41,0)	128 (40,0)	156 (45,6)	121 (39,4)	597 (40,8)
≥80	19 (8,3)	16 (6,0)	26 (8,1)	35 (10,2)	39 (12,7)	135 (9,2)
Kor (év) átlag±SD	56,63±16,44	56,93±15,88	57,68±16,32	59,92±16,52	59,86±15,75	58,36±16,23
SD – szórás						

6.b táblázat Vizsgált tumorok deskriptív analízise

Melanoma	2000-2002 N=231	2003-2005 N=271	2006-2008 N=338	2009-2011 N=351	2012-2014 N=318	Total N=1509
Melanoma lokalizációja						
férfiaknál N (%)	N=106	N=111	N=146	N=163	N=139	N=665
Fej-nyak	11 (10,4)	20 (18,0)	26 (17,8)	35 (21,5)	17 (12,2)	109 (16,4)
Felső végtag	10 (9,4)	13 (11,7)	18 (12,3)	13 (8,0)	26 (18,7)	80 (12,0)
Alsó végtag	12 (11,3)	14 (12,6)	18 (12,3)	13 (8,0)	6 (4,3)	63 (9,5)
Törzs	73 (68,9)	63 (56,8)	82 (56,2)	100 (61,3)	89 (64,0)	407 (61,2)
Melanoma lokalizációja						
nőknél N (%)	N=125	N=160	N=192	N=188	N=179	N=844
Fej-nyak	18 (14,4)	31 (19,4)	35 (18,2)	39 (20,7)	41 (22,9)	164 (19,4)
Felső végtag	27 (21,6)	27 (16,9)	45 (23,4)	23 (12,2)	36 (20,1)	158 (18,7)
Alsó végtag	41 (32,8)	58 (36,3)	58 (30,2)	61 (32,4)	52 (29,1)	270 (32,0)
Törzs	36 (28,8)	43 (26,9)	53 (27,6)	64 (34,0)	49 (27,4)	245 (29,0)
Melanoma típusa N (%)						
SSM	101 (43,7)	190 (70,1)	226 (66,9)	204 (58,1)	184 (57,9)	905 (60,0)
LMM	7 (3,0)	17 (6,3)	19 (5,6)	38 (10,8)	29 (9,1)	110 (7,3)
ALM	3 (1,3)	3 (1,1)	-	3 (0,8)	1 (0,3)	10 (0,7)
NM	60 (26,0)	31 (11,4)	68 (20,1)	67 (19,1)	87 (27,4)	313 (20,7)
MM	60 (26,0)	21 (7,8)	20 (5,9)	21 (6,0)	13 (4,1)	135 (8,9)
Breslow N (%)						
≤1 mm	77 (33,3)	150 (55,4)	197 (58,3)	189 (53,8)	157 (49,4)	770 (51,0)
1,01-2,00 mm	32 (13,9)	41 (15,1)	45 (13,3)	40 (11,4)	44 (13,8)	202 (13,4)
2,01-4,00 mm	42 (18,2)	31 (11,4)	34 (10,1)	43 (12,3)	51 (16,0)	201 (13,3)
>4,00 mm	37 (16,0)	36 (13,3)	45 (13,3)	48 (13,7)	52 (16,4)	218 (14,4)
Breslow (mm) átlag±SD	2,93±4,47	2,06±3,17	1,84±2,65	2,17±3,67	2,24±3,04	2,19±3,37
Breslow (mm) medián	1,52	0,80	0,72	0,78	0,96	0,84
Clark N (%)						
I	10 (4,3)	1 (0,4)	2 (0,6)	-	-	13 (0,9)
II	31 (13,4)	53 (19,6)	42 (12,4)	40 (11,4)	24 (7,5)	190 (12,6)
III	62 (26,8)	143 (52,8)	195 (57,7)	196 (55,8)	208 (65,4)	804 (53,3)
IV	63 (27,3)	32 (11,8)	44 (13,0)	48 (13,7)	45 (14,2)	232 (15,4)
V	19 (8,2)	23 (8,5)	25 (7,4)	19 (5,4)	22 (6,9)	108 (7,2)
AJCC stádium N (%)						
IA	67 (29,0)	146 (53,9)	186 (55,0)	184 (52,4)	151 (47,5)	734 (48,6)
IB	22 (9,5)	34 (12,5)	33 (9,8)	32 (9,1)	39 (12,3)	160 (10,6)
IIA	27 (11,7)	19 (7,0)	22 (6,5)	30 (8,5)	16 (5,0)	114 (7,6)
IIB	24 (10,4)	15 (5,5)	19 (5,6)	28 (8,0)	30 (9,4)	116 (7,7)
IIC	11 (4,8)	16 (5,9)	20 (5,9)	18 (5,1)	15 (4,7)	80 (5,3)
III	47 (20,4)	27 (10,0)	30 (8,9)	29 (8,3)	42 (13,2)	175 (11,6)
IV	11 (4,8)	7 (2,6)	19 (5,6)	13 (3,7)	22 (6,9)	72 (4,8)

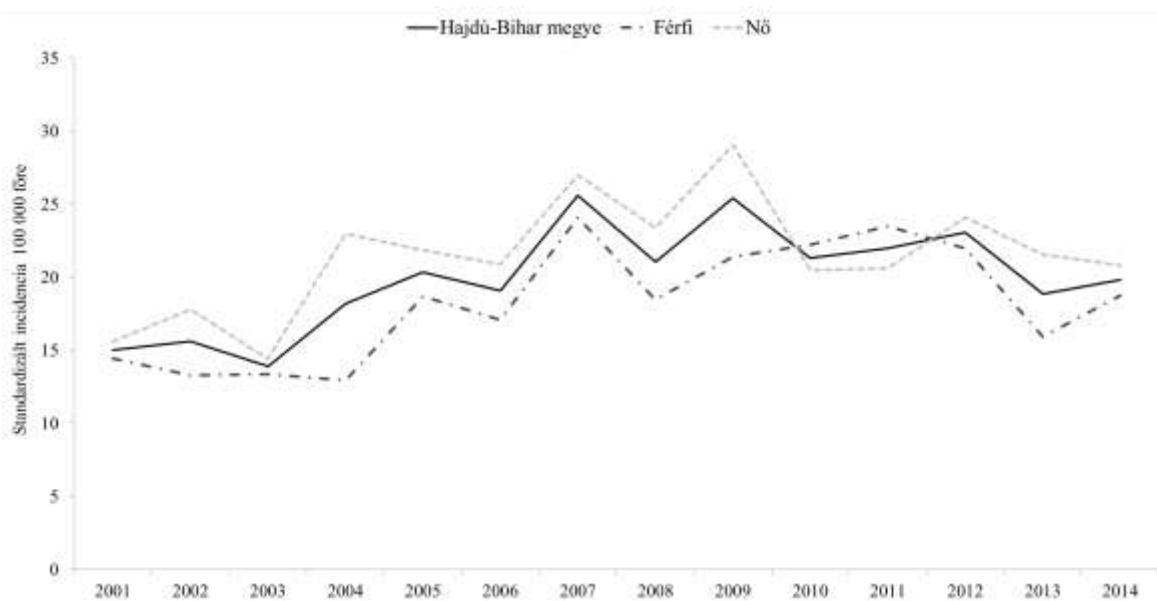
SD – szórás; SSM – felszínesen terjedő forma; LMM – lentigo maligna melanoma; ALM – acrolentiginosus melanoma; NM – noduláris melanoma; MM – melanoma malignum

7.2.1 Melanoma incidenciája és trendbeli változása

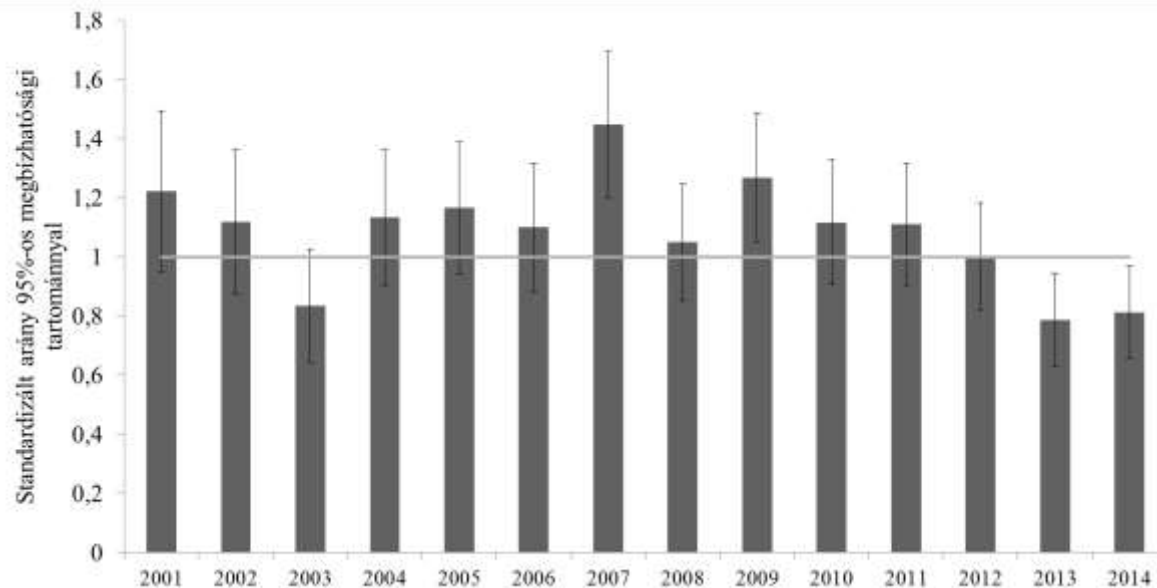
A Központi Statisztikai Hivatal és a Nemzeti Rákregiszter adatait felhasználva kiszámítottuk az országos standardizált incidenciarátákat (standard populáció: világ standard populáció megoszlás) az egyes évekre. Míg 2001-ben a melanoma standardizált incidenciája Magyarországon 8,99 volt, addig 2014-ben már 15,64 volt ez az érték. Az országos incidenciatrendet megfigyelve azt tapasztaltuk, hogy 2001 és 2014 között szignifikánsan jelentős emelkedés mutatkozott (AAPC: 4,55 [3,62; 5,50]; $p < 0,001$).

Hajdú-Bihar megye esetében is meghatároztuk a melanoma incidenciáját a 2001 és 2014 közötti időszakban (10. ábra). Hasonlóan az országos trendhez, itt is emelkedés volt tapasztalható, bár mérsékeltebb (AAPC: 3,04 [0,07; 6,11]; $p = 0,045$). Tovább vizsgálva a trendet egy töréspont volt látható 2007-ben. Az első időszakban, azaz 2001 és 2007 között szignifikáns emelkedés volt megfigyelhető az incidenciában (APC: 9,84 [3,52; 16,55]; $p = 0,006$), amely azonban 2007-ben megállt. A 2007 utáni időszakra enyhe csökkenés volt jellemző, azonban ez a csökkenés nem volt szignifikáns (APC: -2,45 [-5,99; 1,23]; $p = 0,164$).

Mindazonáltal a régiókban tapasztalt standardizált incidenciák nem tértek el jelentős mértékben az országos előforduláshoz képest, kivéve 2007-ben, 2009-ben, 2013-ban és 2014-ben. (11. ábra)



10. ábra Hajdú-Bihar megye standardizált melanoma incidenciája 100 000 főre nézve a férfiak és a nők körében (2001-2014)

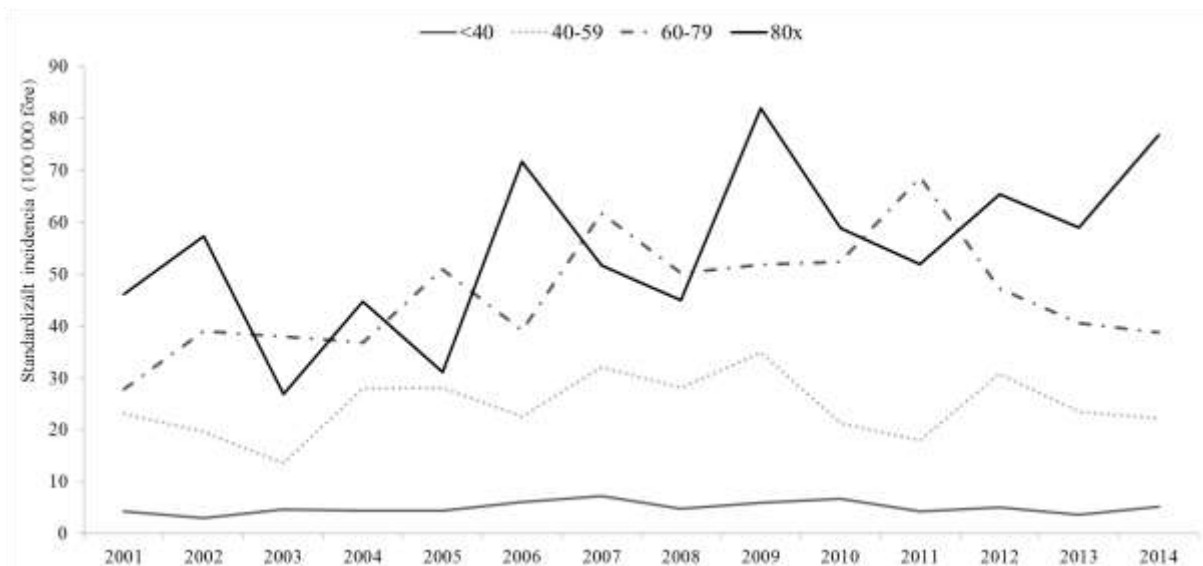


11. ábra Korra és nemre standardizált melanoma incidencia arány Hajdú-Bihar megyében az országoshoz képest (2001-2014).

A vízszintes standard vonal az 1-nél jelenti a magyarországi adatot, mint referenciát.

Nem tekintetében vizsgálva a standardizált incidenciát az Észak-keleti régiókban a nőknél magasabbnak találtuk az incidenciát, azonban ez a különbség egyik évben sem volt szignifikáns. (10. ábra)

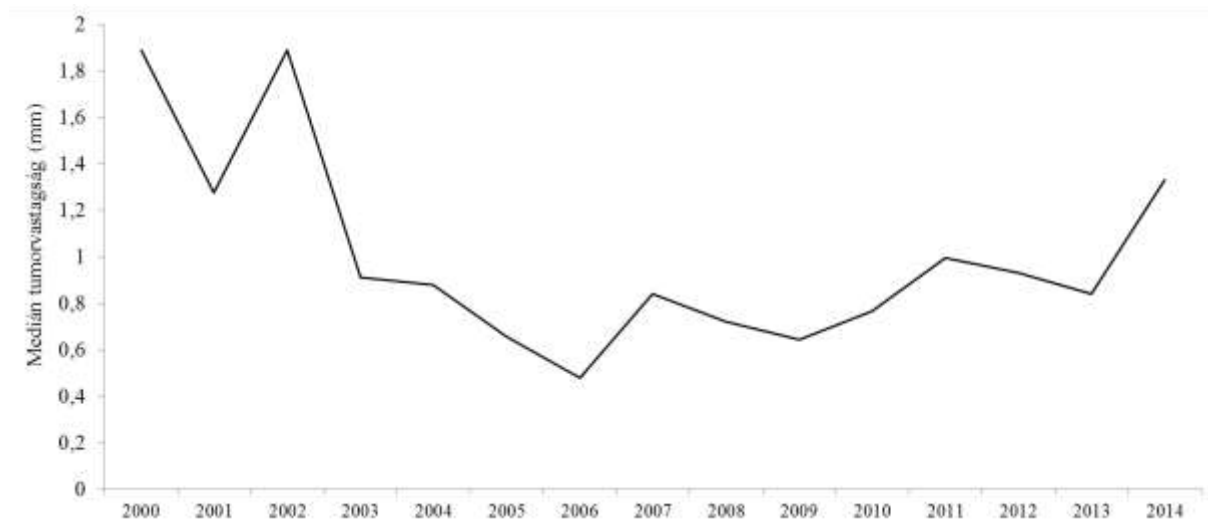
Viszont korcsoport szerinti bontásban már jelentős különbségek tapasztalhatóak, a legmagasabb incidenciára a 60 év feletti korcsoportokban volt megfigyelhető. A 40 éves kor alatti csoporthoz képest mindegyik évben szignifikánsan magasabb volt az incidenciát az idősebb korosztályokban (40-59; 60-79; 80-X). Egyedül a két idősebb korcsoport között (60-79 vs. 80-X) nem találtunk szignifikáns különbséget az incidenciát mértékét illetően. (12. ábra)



12. ábra Standardizált melanoma incidenciát a különböző korcsoportokban (<40; 40–59; 60–79; és ≥ 80 év) Magyarország észak-keleti régiójában (2001-2014)

7.2.2. Melanoma betegpopuláció jellemzői

Habár 2007-ben és 2009-ben az incidenciát magasabb volt Hajdú-Bihar megyében az országoshoz viszonyítva, azonban a tumorok átlagos vastagsága viszonylag alacsony volt és a betegek nagyobb részét vékony melanomával diagnosztizálták ezekben az években (13. ábra)



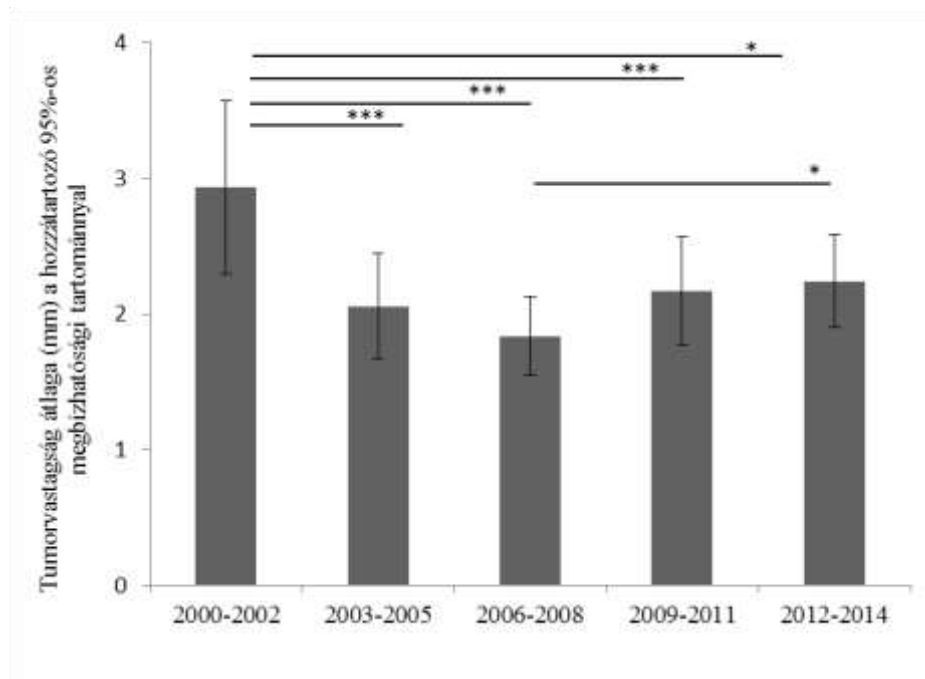
13. ábra Hajdú-Bihar megyében a medián tumorvastagság (2000-2014)

A 3 éves periódusokat megfigyelve az is látható, hogy a 2000-2002-es időszakhoz képest mindegyik időszakban szignifikánsan alacsonyabb (2003-2005: $p < 0,001$; 2006-2008: $p < 0,001$; 2009-2011: $p < 0,001$; 2012-2014: $p = 0,041$) volt a Breslow tumor vastagság, azonban a 2012-2014-es időszakban az átlagos tumor vastagság olyan szinten megemelkedett ismét, hogy a 2006-2008-as időszakhoz képest szignifikánsan magasabb volt a melanomák vastagsága ($p = 0,018$). (14. ábra) Továbbá megfigyelhető volt az AJCC klasszifikáció tekintetében, hogy az IA stádiumú melanomák aránya a 2000-2002 időszak után emelkedett, azonban a 2012-2014-es periódusban már csökkent az arányuk, valamint a már nyirokcsomó áttét jelenlétével (III. stádium), illetve távoli áttéttel (IV. stádium) diagnosztizált tumorok aránya nőtt ezen időszakban. (6.b táblázat)

Az adatok további elemzése rámutatott arra, hogy bár a 4 mm-nél nagyobb daganatok előfordulása nőtt a 40 és 79 év közötti betegek körében, azonban a legmagasabb gyakoriság a 80 év feletti betegek körében volt tapasztalható, ami a vizsgált időszak utolsó 3 évében további emelkedést mutatott. A 2,01–4,00 mm-es daganatok gyakorisága a 60 évnél fiatalabb betegeknél nőtt, valamint a 2012–2014-es időszakban a 80 évnél idősebb populációban. Az 1

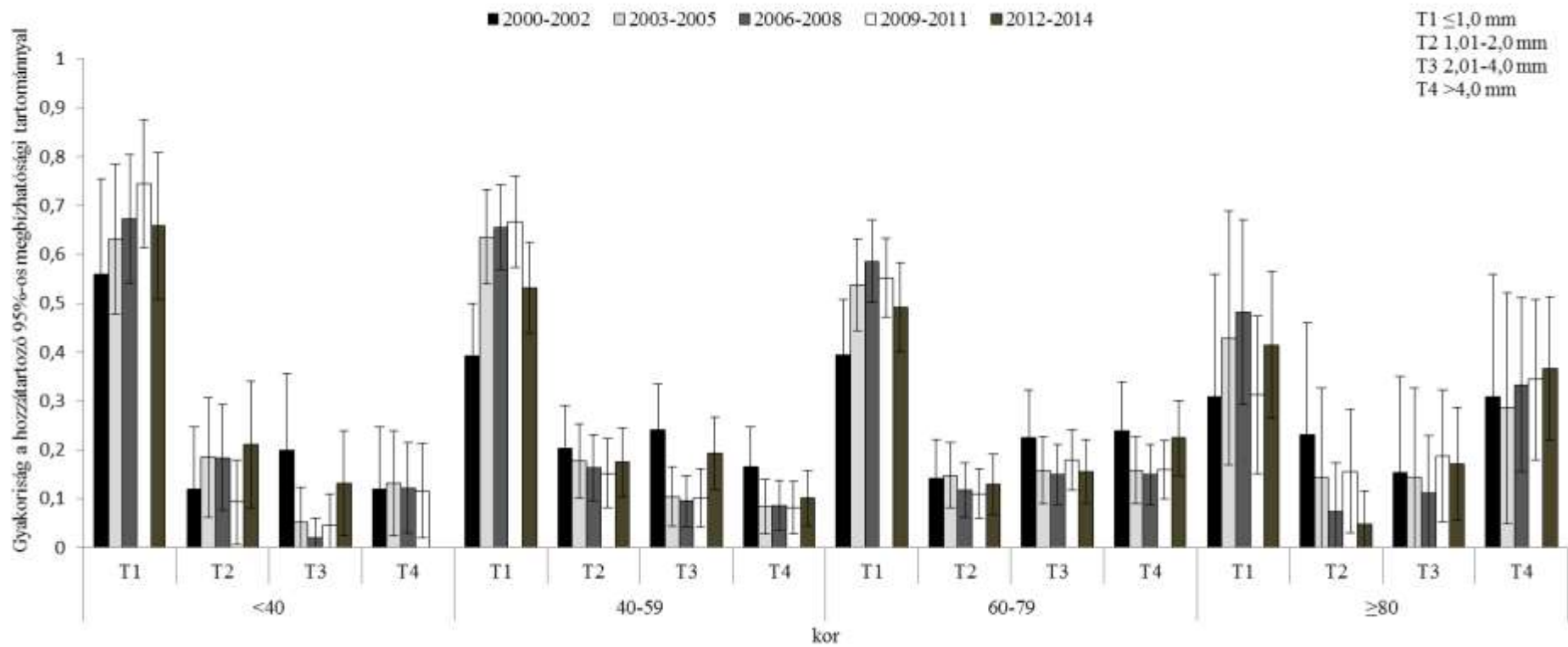
mm-es vagy annál kisebb daganatok aránya 2000 és 2011 között minden korcsoportban nőtt; az ezt követő időszakokban azonban minden korcsoportban csökkent a gyakoriságuk. (15. ábra)

Az elemzésünk során kor ($p=0,887$) és nem tekintetében ($p=0,570$) nem találtunk szignifikáns különbséget az öt időszakot összehasonlítva. A melanoma típus esetében a felszínesen terjedő forma bizonyult a leggyakoribbnak ($p<0,001$), míg a Clark besorolást nézve a Clark III szint esetében volt a legmagasabb az előfordulási arány ($p<0,001$). A lokalizációt illetően a nemek között találtunk szignifikáns különbséget. Összességében, a férfiaknál mind az öt időszakot tekintve szignifikánsan gyakrabban fordult elő a melanoma a törzs területén, míg a nők esetében az alsó végtagon volt a gyakoribb ($p<0,001$).



14. ábra Melanoma tumorvastagságának trendje Hajdú-Bihar megyében 3 éves időszakok bontásában

* $p<0,05$; *** $p<0,001$



15. ábra Tumorvastagság gyakorisága 2000 és 2014 között minden korcsoportban.

7.2.3. Rosszabb prognózisú tumorok befolyásoló tényezőinek vizsgálata

Multinomiális logisztikus regresszió segítségével megvizsgáltuk a vastagabb tumorok befolyásoló tényezőit. Azt tapasztaltuk, hogy a 2000-2002-es időszakhoz képest kisebb eséllyel fordultak elő a vastagabb tumorok a 2003-2011 közötti időszakokban, azonban ez a tendencia a 2012-2014-es időszak esetében már nem volt látható. A legjelentősebb befolyásoló tényezőnek a kor bizonyult, az életkor előrehaladtával nőtt a 2 mm-nél nagyobb daganatok előfordulásának az esélye. A férfi nem és a melanoma elhelyezkedése is fontos befolyásoló faktornak mutatkozott. Nagyobb eséllyel voltak vastagabb melanomák azok, amelyek a törzsön vagy az alsó végtagon helyezkedtek el. (7. táblázat)

7. táblázat Multinomiális logisztikus regresszió analízis

Referencia: ≤1 mm tumorvastagság (T1)	Változók	EH	95% MT	p-érték
1,01-2,0 mm (T2)	2009-2011/2000-2002	0,51	[0,30; 0,88]	0,015
	2006-2008/2000-2002	0,55	[0,33; 0,94]	0,028
2,01-4,0 mm (T3)	2009-2011/2000-2002	0,4	[0,24; 0,67]	<0,001
	2006-2008/2000-2002	0,31	[0,18; 0,53]	<0,001
	2003-2005/2000-2002	0,38	[0,22; 0,65]	<0,001
	férfi/nő	1,46	[1,03; 2,05]	0,032
	≥80/<40	4,08	[1,88; 8,84]	<0,001
	60-79/<40	2,87	[1,59; 5,19]	<0,001
	40-59/<40	1,96	[1,08; 3,57]	0,028
>4 mm (T4)	2009-2011/2000-2002	0,42	[0,25; 0,72]	0,002
	2006-2008/2000-2002	0,42	[0,25; 0,73]	0,002
	2003-2005/2000-2002	0,43	[0,24; 0,75]	0,003
	férfi/nő	1,42	[1,01; 2,01]	0,049
	≥80/<40	7,67	[3,92; 14,99]	<0,001
	60-79/<40	2,55	[1,48; 4,40]	0,001
	törzs/felső végtag	2,17	[1,22; 3,85]	0,008
	alsó végtag/felső végtag	4,69	[2,58; 8,50]	<0,001

EH – esélyhányados; 95% MT – 95%-os megbízhatósági tartomány

8. DISZKUSSZIÓ

A gyermekkori napégés a bőrdaganatok kialakulásának egyik jelentős kockázati tényezője, így fontos az, hogy a fényvédelemmel kapcsolatos oktatási programokat már az iskola korai szakaszában elkezdjék. Annak érdekében, hogy hatékonyak legyenek a felvilágosító programok, fontos felmérni a diákok fényvédelmi és napozási szokásait.

A vizsgálati régiókban a napsütéses órák száma átlagosan 2000 óra évente, amely országosan viszonylag magasnak mondható. A 2007-ben végzett felmérésünk alapján elmondhatjuk a fényvédelem tekintetében, hogy a tanulók nagy része használt fényvédőkrémet (általános iskolások 70,2%-a; középiskolások 57,5%-a), a tanulók mintegy 50%-a 15-30 faktorszámú fényvédőt alkalmazott. A napsugárzástól védő ruházatot a hallgatók 32,2%-a használta. A diákok többsége szeretett kalapot viselni, főként inkább a fiatalabb diákok. Annak ellenére, hogy a tanulók nagy százaléka nyilatkozta azt, hogy használ valamilyen napfényvédő módszert, 74,0%-nak volt már legalább egy súlyos napégése. Habár azt is láthattuk a kérdőívek alapján, hogy a hallgatók alacsony százaléka volt az, aki a kritikus órákban (10 és 15 óra között) napfürdőzött.

A fényvédelmi módszerek alkalmazása és a napégés prevalenciája országonként és korcsoportonként eléggé változó (89-92). Görögországban, a partvidéken élő általános iskolai tanulók 72,1%-a számolt be arról, hogy mindig alkalmaz napfényvédőt, ezen túlmenően a diákoknak 40,6%-a visel kalapot, és 46,3%-uk inkább az árnyékban marad a tengerparton. Ennek megfelelően a hallgatók 66,9%-a mondta azt, hogy tavaly nyáron egyáltalán nem égett le (89). A 11–14 éves olasz gyerekek körében is kevés tanuló számolt be napégésről (24,0%), bár ezeknek a diákoknak 38,0%-a naponta 4–8 órát töltött a napon nyáron, és 30,0%-uk a déli órákban is kint tartózkodott, ugyanakkor a gyerekek 80,0%-a alkalmazott fényvédőkrémet (90). Ezzel szemben Brazília déli részén végzett tanulmányban, ahol magas a fehérbőrűek előfordulása, megállapították, hogy bár a tanulók 74,3%-a (a lányok 84,7%-a) használt

fényvédőkrémet, azonban körülbelül 73,0%-uknál volt legalább egy napégés (91). Egy másik brazil felmérés is azt mutatta, hogy az óvodáskorú gyermekek 70,8%-a kint tartózkodott a kritikusabb időszakban (10-16 óra), habár a fehérbőrű gyerekek nagyobb valószínűséggel alkalmazták a fényvédőt, azonban nem alkalmazták azt rendszeresen (92). Több más felmérés is a mi vizsgálatunkhoz hasonlóan azt mutatta, hogy habár a fényvédőkrémet alkalmazók, kalapot viselők és az árnyékban tartózkodók százaléka viszonylag magas, azonban a napégések száma ennek ellenére magas (93-98).

Megvizsgáltuk a napégést befolyásoló tényezőket, a modellbe olyan változók kerültek be, mint a nem, a bőrtípus, a haj és szemszín, a napozási és fényvédelmi szokások, valamint a szolárium használata. Megfigyeltük, hogy a középiskolás fiúk nagyobb eséllyel égtek le, míg az általános iskolások körében pozitív korrelációt tapasztaltunk a napégés és a direkt napozás, a világos hajszín és bőrszín között, valamint befolyásoló tényezőnek bizonyult az is, ha a napozás során ruházattal nem védekeztek a tanulók (4. táblázat).

Vizsgálatunkba bevonásra kerültek az iskolai orvosok. Oktatásban részesültek annak érdekében, hogy felmérjük a tanulók bőrtípusát, naevusaiknak a számát, emellett cél volt, hogy a prevenció és a gondozási rendszer fejlesztésre kerülhessen általuk.

Az iskolai orvosok nagyszámú típusos és atípusos naevust azonosítottak a diákok bőrén. A tanulók többsége esetében a naevus szám öt és húsz közötti volt. Az idősebb korcsoportban a kimutatott naevus szám magasabb volt. Az anyajegyek igen nagy része mindkét csoportban a törzsre lokalizálódott. Ezenfelül a diákok 67,0%-ánál azonosítottak az iskolaorvosok legalább egy klinikailag atípusos naevust. Valószínűleg a vizsgálatunkban az orvosok dermatológiai képzésük ellenére túlbecsülték az atípusos naevusok számát. Egy vizsgálatban kimutatták (99), hogy az elégtelen tapasztalattal rendelkező orvosok nagyobb valószínűséggel túlbecsülik az atípusos naevus számot az első értékelések során. A dermoszkópia rutinszerű alkalmazása javítja az alapellátó orvosok készségeit a klinikailag atípusos naevusok felismerésében,

értékelésében, és csökkentheti a szükségtelen kimetszések, beavatkozások számát (100), ám ez folyamatos gyakorlást, önellenőrző tréningeket igényelne. De enélkül is, az iskolai orvosoknak megfelelő rendszerességgel és alaposággal bőrgyógyászati továbbképzések biztosítása segítséget jelentenek, hogy megbízhatóan értékeljék a naevusokat, célzott fényvédelmi tanácsokat és anyajegy követési útmutatást adhassanak a felnövekvő nemzedéknek, ezáltal jelentős előrelépést biztosítva a hosszú távú bőrtumorok megelőzésre.

Egy másik tanulmányban, amelyet Dél-Magyarországon végeztek, a középiskolások többségének 10 és 100 közötti naevusa volt (101). Egy spanyol felmérés során tanulónként átlagosan 19 naevust figyeltek meg magasabb anyajegy előfordulásával, a fehérbőrű 10 éves fiúknál a törzsre, illetve a napfénynek kitett bőrterületek lokalizálódóan (102). Az USA-ban, Coloradoban végzett vizsgálatban is hasonló eredményre jutottak, miszerint a nagyon világos bőrűek körében több mint 20 naevus volt a gyermekek bőrén (103).

A többszörös naevus jelenléte genetikai érzékenységre és/vagy UV-fény okozta bőrkárosodásra utalhat, amelyek a melanoma prediszponáló tényezői (104, 105). Vizsgálatunk azt mutatta, hogy az I-es vagy II-es Fitzpatrick bőrtípusú, valamint szoláriumot használó diákok nagyobb eséllyel rendelkeznek több mint 20 naevusszal. Az idősebb diákok körében viszonylag magas volt a szolárium használók aránya (15,1%), azonban az általános iskolai tanulók körében is meglepő volt az eredmény, mivel a tanulók 2,3%-a már kipróbálta a mesterséges barnító készüléket. A vizsgálatunk 2007-ben történt, ekkor még nem volt a szolárium használatra Magyarországon korlátozó rendelkezés. 2010-ben lépett hatályba az a szabályozás, miszerint 18 év alatt tilos a beltéri barnító készülékek használata hazánkban, valamint a sugárzás erőssége is szabályozva lett úgy, hogy a készülék erőssége nem haladhatja meg a $0,3 \text{ W/m}^2$ -t. Az IARC az UV sugarakat kibocsátó szolárium készülékeket az egyik legerősebb rákkeltők közé sorolta 2009-ben (54). Több Európai Unió országban, valamint Ausztráliában is tiltott 18 éves kor alatt a szolárium készülékek használata, illetve szükséges a szolárium veszélyeire

figyelemfelhívó plakátok kihelyezése a szalonokban (106, 107). Több tanulmány is igazolta, hogy a fiatalkorban történő szolárium használat nemcsak a melanoma kialakulásának a kockázatát növeli, hanem még azt is eredményezheti, hogy a tumor már egészen fiatalkorban kialakul (108-111).

A vizsgálatunkban a szoláriumot használók 57,1%-a nyilatkozott úgy, hogy a divatos barna bőr elérése érdekében alkalmazza a készüléket. Egy amerikai felmérés, amelyet a 11-18 éves fiatalok körében végeztek, azt mutatta, hogy a fiatalok 55%-a érezte egészségesnek magát, ha a bőre napbarnított, míg 67,8%-uk a jobb kinézés miatt szoláriumozott (21).

Egyes tanulmányok arról számoltak be, hogy a napozás kerülésével, az oktatással a megfelelő fényvédő ruházatról, valamint a fényvédőkrémek és kalap alkalmazásával késleltethető az új naevusok kialakulása, ezáltal csökkenthető a malignus melanoma kockázata, különösen az I. típusú bőrrel rendelkező személyek körében (24, 112-115). Egy másik tanulmány azonban nem talált semmiféle bizonyítékot a fényvédő szerek protektív hatására az új naevus kialakulása tekintetében a fehér bőrű gyermekek körében (116).

Jelenleg a melanoma mortalitásának a csökkentésére a legjobb megoldás az elsődleges és másodlagos megelőzési és szűrési stratégiák javítása (117, 118). Az Egyesült Államokban (119-121) és Ausztráliában (122) végzett vizsgálatok szerint szükséges a gyermekek és szüleik következetes konzultációja a fényvédelem megfelelő alkalmazásával kapcsolatban, ezeket az eredményeket aztán más tanulmányok is megerősítették (123, 124). Megállapíthatjuk, hogy a megfelelő napozási szokások kialakításának, valamint a bőrdaganatok gyakoriságának csökkentése érdekében elengedhetetlen a magyarországi diákok megfelelő napozási és fényvédelmi magatartásának oktatása. A tanulók mellett a szülők tájékoztatása is elengedhetetlen, mivel a média mellett a szülők számítanak a legnagyobb információforrásnak. (94, 96-98). Az oktatási programok a leghatékonyabbak akkor lennének, ha a bőrgyógyászok és az iskolai orvosok intenzív együttműködésével valósulnának meg. Az iskolaorvosoknak

sokkal jobban be kell vonódniuk az oktatásba és ezáltal a malignus melanoma elsődleges megelőzésébe. Szükséges a gyermekek egészségügyi oktatásának megkezdése a lehető legkorábban (118, 125), valamint politikai támogatás is, hogy elérjük a hatékony védelmi struktúrák kialakítását (125, 126). Ezen primer prevenciók stratégiák kialakításával redukálhatóak azok a tényezők, amelyek növelik a melanoma kialakulásának kockázatát (napégések száma a gyermekkorban, az UV okozta bőrkárosodás, új naevusok kialakulása) (118, 127).

Magyarországon nemcsak a malignus melanoma kockázati tényezőiről van kevés adatunk, de magáról a betegség incidenciájáról is kevés adatot szolgáltatott eddig Közép- és Kelet-Európában (82, 128, 129). Vizsgálatunkban az összehasonlíthatóság érdekében megállapítottuk direkt standardizálással a magyarországi standardizált melanoma incidenciát arányt a világ standard populáció koreloszlását alapul véve. A magyarországi értékeket (2007-ben férfiak esetében 13,16, míg a nőknél 12,68; 2012-ben 15,77 férfiaknál és 15,07 a nőknél) a szomszédos országokhoz viszonyítva (82, 128) azt találtuk, hogy nagyobb hasonlóság figyelhető meg Magyarország és Szlovénia között, mint Magyarország és Szlovákia, vagy Magyarország és Ausztria között, ami kissé meglepő lehet, hogy a két ország jobban hasonlít egymásra a környezeti UV sugárzás és/vagy a demográfia szempontjából.

Továbbá, a melanoma átlagos éves növekedése Magyarországon szintén hasonlóan bizonyult a Szlovéniában becsült AAPC értékhez a hasonló időszakokat nézve (82, 128, 129).

Magyarország északkeleti régiójában a melanoma incidenciája 2001-től 2012-ig általában ugyanolyan volt vagy valamivel magasabb, mint az országos átlagérték. A magas incidenciát ellenére a daganatok medián vastagsága 2000-től 2009-ig csökkenő tendenciát mutatott Északkelet-Magyarországon, ami arra utal, hogy a korai stádiumú melanomával diagnosztizált betegek aránya növekedett. Feltételezzük, hogy ez legalább részben az orvosok és a betegek magas részvételének és aktivitásának az eredménye lehet a melanoma szűrőkampányokon (pl.

Euro-Melanoma nap), amelyek ebben az időszakban indultak el Magyarországon. Az incidencia növekedése azonban megállt 2012-ben. Ez lehet az incidencia valódi stabilizálódása, de lehet sajnos a melanomák későbbre tolódó diagnosztizálásának a következménye is, az elkövetkezendő évek epidemiológiai adatai mutathatják meg majd ezt. Nehéz előre jelezni a jövőbeni incidencia trendet egy adott időszakban tapasztaltak alapján továbbá amiatt is, mert a melanoma patogenezise komplex (128, 130), és a környezeti (UV expozíciós és társadalmi-gazdasági) (131), valamint demográfiai tényezők (80, 132) is változnak, amelyeknek a hatása ráadásul időben eltolódva jelentkezik.

Több nemzetközi tanulmányban, geográfiailag eltérő országokban nézték meg, hogy milyen eltérések figyelhetők meg a melanoma incidenciáját tekintve a nemek között. Míg Ausztráliában, Új-Zélandon és az Egyesült Államokban inkább a férfiaknál volt tapasztalható magasabb incidencia, addig számos európai országban a nők esetében figyeltek meg magasabb arányt (33, 128), ezt tapasztaltuk a mi vizsgálatunkban is, bár a különbség nem volt szignifikáns. Egyes tanulmányok részletesebb elemzései azt mutatták, hogy a férfiak aránya nő az új melanoma esetek tekintetében, különösen az idősebb korcsoportokban (129, 133, 134). Hasonló tendenciát tapasztaltunk a mi vizsgálatunkban is, azaz nőtt a férfiak aránya az incidens melanoma eseteket tekintve az idősebb korcsoportokban a fiatalabb korcsoportokhoz képest, de a férfiak és nők közötti melanoma incidenciabeli különbség nem volt szignifikáns az idősebb korosztályban sem.

A melanoma elhelyezkedését illetően vizsgálatunkban különbség adódott a nemek esetében, miszerint a férfiaknál inkább a törzsre, míg a nőket illetően az alsó végtagra lokalizálódnak leginkább a tumorok. Erre a megfigyelésre jutott egy finn és egy német vizsgálat is (135, 136). Azonban az Egyesült Államokban történt két olyan vizsgálat is, amelyekben ezen tendenciától eltérően, egyrészt a fej-nyaki régióban megjelenő melanomák incidenciájának

növekedéséről, másrészt a fiatal nők körében a törzsre lokalizálódó tumorok arányának emelkedéséről számoltak be (35, 36).

Aggasztó, hogy a vastagabb melanomák előfordulása a 2012–2014-es időszakban nőtt. A rosszabb prognózisú melanoma kockázati populációjának meghatározásához multinomiális logisztikai regressziós analízist alkalmaztunk. Azt tudjuk, hogy a Breslow tumor vastagság a túlélés független előrejelzője (61). A regressziós analíziseink azt mutatták, hogy a magasabb életkor, a melanoma megjelenése a törzsön vagy az alsó végtagokon, valamint a férfi nem esetében nagyobb eséllyel diagnosztizáltunk vastagabb tumort.

A nagyobb tumor vastagság és a magasabb életkor, illetve a férfi nem közötti összefüggést más tanulmányok is bizonyították már (135, 137-140), valamint a növekvő melanoma incidencia és az idősebb életkor közötti összefüggést is számos tanulmány alátámasztotta (132, 133, 141, 142).

Saját eredményeink szerint bár az invazív MM incidenciája 2007 óta stabilizálódott a régiókban, a vastagabb melanomák incidenciája növekedett, és ez legalább részben a 60 évesnél idősebb emberekben megfigyelhető magas és növekvő melanoma incidencia következménye lehet. Egy közelmúltban megjelent közlemény felhívta a figyelmet a vastag melanomák növekvő előfordulására egyes európai országokban, ami kedvezőtlen tendenciát okozhat a melanoma mortalitásában a következő években, de a részletes statisztikai elemzés nem volt lehetséges a több rákregiszterben is viszonylag magas hiányzó klinikai és patológiai adatok aránya miatt (82). A diagnosztikus késlekedés kérdése kézenfekvő, de nem csak ez az egy oka lehet a nagyobb tumor vastagsággal felismert melanomáknak. Erdei és munkatársai nem találtak pozitív összefüggést a melanoma vastagsága és a diagnózis ideje között (68). Továbbá, a vizsgált periódusban nőtt a noduláris típusú melanomák előfordulása, azaz olyan tumorok fordultak elő magasabb gyakorisággal, amelyek agresszívabb biológiai viselkedésűek.

Mindazonáltal természetesen meg kell próbálnunk a melanomákat a lehető leghamarabb diagnosztizálni a betegek várható élettartamának javítása érdekében (60-62).

A melanoma mortalitásának csökkentésében rejlő tényleges bizonyítékok hiányában a jelen ismereteink szerint a populáció szintű bőrszűrés nem ajánlható (143). Egy Schleswig-Holsteinben, Németországban végzett vizsgálat eredményei is azt támasztják alá, hogy nincs bizonyíték arra, hogy a bőrdaganatok szűrése hatékony megelőzés lenne a melanoma halálozást illetően (144). Azonban, ha a magas kockázatú populációt azonosítjuk, akkor a célcsoport körében költséghatékonyabban és hatásosabban kivitelezhető lenne a szűrővizsgálat (79, 80, 145). A vizsgálati eredményeink rámutattak egy magas kockázatú populációra, a 60 év feletti korcsoportra, akik körében egy rendszeres melanoma szűrés kifizetődő lehetne, ahogyan azt már néhányan mások előttünk szintén felvetették (135, 146). Az egészségügyi kapacitások optimális kihasználása és ezen populáció elérhetősége szempontjából figyelembe lehetne venni, hogy ezek az emberek a háziorvosi surveillance célcsoportja a krónikus kardiovaszkuláris, metabolikus és mozgásszervi betegségek miatt, azaz hasznos lenne a háziorvosok melanomára vonatkozó továbbképzése (147-149).

A fiatalabb korosztályok esetében nagyobb hangsúlyt kell fektetni a primer prevenció és az önellenőrzés oktatására, például a terhességi gondozás részeként, és az iskolákban folytatott folyamatos tudatosságnövelő programok keretében, amelyek költséghatékonyabbak lehetnek, mint a szűrés és hosszú távon hatékonyabbak is (150). További epidemiológiai vizsgálatok és molekuláris kutatások a melanoma kialakulásának kockázati tényezőire vonatkozóan javíthatják a jelenlegi prevenciók stratégiákat (130, 151).

8.1 Vizsgálatok limitációja és erőssége

Vizsgálataink limitációja egyrészt a kérdőíves adatok visszaemlékezési torzításából adódik, másrészt a melanoma adatok egyetlen egyetemi kórházi adatbázison alapultak, így lehetséges, hogy az északkeleti régióban összes diagnosztizált melanoma nem került elemzésre.

Az in situ melanoma éppen ezért nem is képezte az analízisünk részét, mert legnagyobb eséllyel ezek az esetek kerültek ki a centrumot.

Vizsgálatunk erőssége, hogy ebben a földrajzi régióban eddig még ilyen típusú elemzések nem készültek. A kérdőíves felmérések során több iskola került bevonásra, valamint számos iskolaorvos továbbképzése és a prevenciós stratégiákba való beépítése is megtörtént. Továbbá igazolt klinikai adatokon alapuló melanoma adatbázist építettünk ki, ezáltal lehetővé téve a részletes incidencia és regressziós elemzést.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

Az általános és középiskolás diákok körében megvizsgáltuk a melanoma kockázati tényezőit (gyermekkorban elszenvedett napégések száma, magas naevus szám, atípusos naevus, szolárium használat), a napozási és fényvédelmi szokásokat, és azt tapasztaltuk, hogy bár sokan használnak fényvédőkrémet, mégis a tanulók igen nagy százaléka számolt be napégésről, valamint a szolárium használat is viszonylag magasnak bizonyult mindkét korosztályú csoportban. Számos iskolaorvos került bevonásra a vizsgálatba, akik azonosították mind a típusos, mind az atípusos naevusokat és a multinomiális regresszió analízis kimutatta, hogy a világos bőrtípussal rendelkezők, illetve a szoláriumot használók körében nagyobb eséllyel volt magas a naevus szám. A melanoma incidencia trendbeli változásait megvizsgálva azt tapasztaltuk, hogy az országos standardizált incidenciacsökkenés a 2001 és 2014 közötti időszakban szignifikánsan emelkedett. Hajdú-Bihar megyében az országos adatokhoz viszonyítva szintén emelkedés volt tapasztalható, bár kisebb mértékű. Az analízisünkör az is láthatóvá vált, hogy a vizsgált időszakban (2001-2014) a 2007-es évben egy törés mutatkozott, addig az évig folyamatos emelkedés volt tapasztalható, míg onnantól ez a növekedés megállt. Azonban a 2012-2014-es időszakban nőtt a vastagabb Breslow értékkel és a III-as, illetve már a IV-es stádiumban diagnosztizált melanomák aránya. Logisztikus regressziós analízis azt mutatta, hogy a rosszabb prognosztikájú tumorok esetében a kor nagyon erős befolyásoló tényező volt, továbbá még a férfi nem és a melanoma lokalizációja is meghatározó tényezőnek bizonyult.

Eredményeink azt mutatják, hogy szükséges a prevencióstratégiák javítása hazánkban. Egyrészt fontos lenne a primer prevenció fejlesztése érdekében az iskolaorvosok bevonása, annak érdekében, hogy a diákok és szüleik tájékozottabbak legyenek a kockázati tényezőkről, másrészt bőrgyógyászati tréningek után megfelelően rendszeresen ellenőrizhetnék a diákok bőrét. A melanoma esetében célzott populáció szintű szűrés lenne a szükséges és költséghatékony. A célpopuláció, azaz a 60 év feletiek szűrésében a háziorvosok hatékonyan tudnának részt venni.

10.SUMMARY

We examined the risk factors for melanoma (number of sunburns experienced in childhood, nevi number, atypical nevi, artificial tanning bed use), sunbathing and sun protection habits among primary and secondary school students, and we found that although many people use sunscreen, a very high percentage of students were counted sunburn and tanning bed use have also proved to be relatively high in both age groups. Many school physicians were involved in the study, who identified both typical and atypical nevi and multinomial regression analysis showed that those with fair skin type and those using the tanning bed were more likely to have high nevi numbers. Examining trends in the incidence of melanoma, we found that the national standardized incidence increased significantly between 2001 and 2014. In Hajdú-Bihar county, there was also an increase compared to the national data, although it was moderate. In our analysis, it also became evident that in the examined period (2001-2014) there was a break in the year 2007, until that year there was an increasing and in 2007 it stopped. However, in the 2012-2014 period, the proportion of patients, who were diagnosed with thicker melanomas and in stage III and stage IV, were increased. Logistic regression analysis showed that for worse prognostic tumours the age was a very strong influencing factor, and even the localization of melanoma and male gender were determining factors.

Our results show that it is necessary to improve prevention strategies in Hungary. On the one hand, it would be important to involve school doctors to improve primary prevention, so that students and their parents are more aware of risk factors and, on the other hand, they can check the skin of the students regularly after dermatological training. For melanoma, targeted population-level screening would be necessary and cost-effective. In the screening of the target population, who those over the age of 60, GPs could participate effectively.

11. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AJÁNLÁSOK

11.1 Iskoláskorúak vizsgálata

1. a tanulók nagy része használt fényvédőkrémet (általános iskolások 70,2%-a; középiskolások 57,5%-a)
2. a tanulók igen magas százalékának, 74,0%-nak volt már legalább egy súlyos napégése
3. a középiskolás fiúk nagyobb eséllyel égtek le
4. az általános iskolások körében pozitív korreláció figyelhető meg a napégés és a direkt napozás, a világos hajszín és bőrszín között, valamint befolyásoló tényezőnek bizonyult az is, ha a napozás során ruházattal nem védekeztek a tanulók
5. az általános iskolások 21%-ának, míg a középiskolások 27%-ának volt több mint 20 naevusa a testén
6. a diákok 67,0%-ánál azonosítottak az iskolaorvosok legalább egy klinikailag atípusos naevust
7. az idősebb diákok körében viszonylag magas volt a szolárium használók aránya (15,1%), azonban az általános iskolai tanulók 2,3%-a is már kipróbálta a mesterséges barnító készüléket
8. nagyobb eséllyel volt azoknak magas (több mint 20) a naevus száma, akik I-es vagy II-es bőrtípusba tartoztak, illetve akik szolárium készüléket alkalmaztak
9. az iskolaorvosok a bőrgyógyászati tréningeken való részvételt követően rendszeresen ellenőrizhetnék az éves vizsgálatokon a diákok bőrét
10. primer prevenció fejlesztése az iskolaorvosok bevonásával, mind a tanulókat, mind a szülőket tájékoztathatnák a kockázati tényezőkről, a megfelelő fényvédelmi szokások kialakításáról

11.2 Melanoma vizsgálata

1. melanoma incidencia országos adatait tekintve a 2001 és 2014 közötti időszakban szignifikánsan emelkedett
2. Hajdú-Bihar megyében szintén emelkedés volt tapasztalható, bár kisebb mértékű az országoshoz viszonyítva
3. Hajdú-Bihar megyében az incidencia trendbeli változásait nézve a 2007-es évben egy törés mutatkozott, addig az évig folyamatos emelkedés volt tapasztalható, míg onnantól ez a növekedés megállt
4. Hajdú-Bihar megyében a legmagasabb standardizált incidencia arány korcsoport szerinti bontásban a 60 év feletti korcsoportokban volt megfigyelhető
5. a Breslow tumorvastagság a 2000-2002-es időszakhoz képest mindegyik időszakban szignifikánsan alacsonyabb, azonban a 2012-2014-es időszakban az átlagos tumor vastagság olyan szinten megemelkedett ismét, hogy a 2006-2008-as időszakhoz képest már szignifikánsan magasabb volt a melanomák vastagsága
6. a rosszabb prognosztikájú tumorok esetében a kor nagyon erős befolyásoló tényező volt, továbbá még a férfi nem és a melanoma lokalizációja is meghatározó tényezőnek bizonyult
7. célzott populáció szintű szűrés lenne a szükségeszerű, ahol a célpopuláció a 60 év felettiiek lennének, akiknek a szűrésében a háziorvosok hatékonyan tudnának részt venni

12. REFERENCIA

1. Colebatch AJ, Scolyer RA. Trajectories of premalignancy during the journey from melanocyte to melanoma. *Pathology*. 2018;50(1):16-23.
2. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 2006;32(4):481-92.
3. Martin-Gorgojo A, Llinares M, Viros A, Requena C, Garcia-Casado Z, Traves V, et al. Cutaneous melanoma primary site is linked to nevus density. *Oncotarget*. 2017;8(58):98876-86.
4. Das P, Kumar N, Ahuja A, Jain A, Ray R, Sarkar C, et al. Primary malignant melanoma at unusual sites: an institutional experience with review of literature. *Melanoma research*. 2010;20(3):233-9.
5. Sabatino M, Stroncek DF, Klein H, Marincola FM, Wang E. Stem cells in melanoma development. *Cancer letters*. 2009;279(2):119-25.
6. Pfeifer GP, Besaratinia A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*. 2012;11(1):90-7.
7. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(6):12222-48.
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(1):45-60.
9. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9460):687-701.
10. Day CP, Marchalik R, Merlino G, Michael H. Mouse models of UV-induced melanoma: genetics, pathology, and clinical relevance. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2017;97(6):698-705.
11. Cui R, Widlund HR, Feige E, Lin JY, Wilensky DL, Igras VE, et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell*. 2007;128(5):853-64.
12. Ragnarsson-Olding BK, Karsberg S, Platz A, Ringborg UK. Mutations in the TP53 gene in human malignant melanomas derived from sun-exposed skin and unexposed mucosal membranes. *Melanoma research*. 2002;12(5):453-63.
13. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. The Burning Truth 2014 [Available from: <http://www.cdc.gov/cancer/skin/burningtruth/index.htm>.] [Access date: 2019.aug.25.]

14. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005;14(3):562-6.
15. Le Clair MZ, Cockburn MG. Tanning bed use and melanoma: Establishing risk and improving prevention interventions. *Preventive Medicine Reports*. 2016;3:139-44.
16. Watson M, Holman DM, Maguire-Eisen M. Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Seminars in oncology nursing*. 2016;32(3):241-54.
17. Autier P. Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2004;40(16):2367-76.
18. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 2012;345:e4757.
19. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *International Journal of Cancer*. 2007;120(5):1116-22.
20. Section on D, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(3):588-97.
21. Cokkinides V, Weinstock M, Lazovich D, Ward E, Thun M. Indoor tanning use among adolescents in the US, 1998 to 2004. *Cancer*. 2009;115(1):190-8.
22. Whiteman DC, Green AC. A risk prediction tool for melanoma? *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005;14(4):761-3.
23. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC. Melanocytic nevi in very young children: the role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(1):40-7.
24. Autier P, Severi G, Pedeux R, Cattaruzza MS, Boniol M, Grivegne A, et al. Number and size of nevi are influenced by different sun exposure components: implications for the etiology of cutaneous melanoma (Belgium, Germany, France, Italy). *Cancer causes & control*. 2003;14(5):453-9.
25. Chang YM, Barrett JH, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *International journal of epidemiology*. 2009;38(3):814-30.
26. Hajdarevic S. Patient and health care delays in malignant melanoma. Sweden: Umeå University; 2012.
27. Pettijohn KJ, Asdigian NL, Aalborg J, Morelli JG, Mokrohisky ST, Dellavalle RP, et al. Vacations to waterside locations result in nevus development in Colorado children. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American*

- Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(2):454-63.
28. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrl M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112(8):1795-804.
 29. Fleming NH, Tian J, Vega-Saenz de Miera E, Gold H, Darvishian F, Pavlick AC, et al. Impact of age on the management of primary melanoma patients. *Oncology*. 2013;85(3):173-81.
 30. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, Soong SJ, Ding S, McMasters KM, et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(4):1075-81.
 31. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(12):3961-8.
 32. Vanstraelen D, Deleu H, Robays JV, Dhollander D, Cloes E, Lousberg D, et al. Melanoma incidence trends in Limburg after screening and prevention campaigns. *Archives Public Health*. 2010;68:1-13.
 33. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *International Journal of Cancer*. 2013;132(2):385-400.
 34. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *British Journal of Dermatol*. 2004;150(2):179-85.
 35. Bradford PT, Anderson WF, Purdue MP, Goldstein AM, Tucker MA. Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(9):2401-6.
 36. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, Owonikoko TK, Lawson DH, Switchenko J, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *Journal of skin cancer*. 2012;2012:231693.
 37. Read J, Wadt KA, Hayward NK. Melanoma genetics. *Journal of medical genetics*. 2016;53(1):1-14.
 38. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malvehy J, et al. Update in genetic susceptibility in melanoma. *Annals of translational medicine*. 2015;3(15):210.
 39. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *Journal of medical genetics*. 2007;44(2):99-106.

40. Barrett JH, Taylor JC, Bright C, Harland M, Dunning AM, Akslen LA, et al. Fine mapping of genetic susceptibility loci for melanoma reveals a mixture of single variant and multiple variant regions. *International Journal of Cancer*. 2015;136(6):1351-60.
41. Kumar R, Smeds J, Berggren P, Straume O, Rozell BL, Akslen LA, et al. A single nucleotide polymorphism in the 3'untranslated region of the CDKN2A gene is common in sporadic primary melanomas but mutations in the CDKN2B, CDKN2C, CDK4 and p53 genes are rare. *International Journal of Cancer*. 2001;95(6):388-93.
42. Yang XR, Liang X, Pfeiffer RM, Wheeler W, Maeder D, Burdette L, et al. Associations of 9p21 variants with cutaneous malignant melanoma, nevi, and pigmentation phenotypes in melanoma-prone families with and without CDKN2A mutations. *Familial cancer*. 2010;9(4):625-33.
43. Wiesner T, Obenauf AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nature genetics*. 2011;43(10):1018-21.
44. Lu Y, Ek WE, Whiteman D, Vaughan TL, Spurdle AB, Easton DF, et al. Most common 'sporadic' cancers have a significant germline genetic component. *Human molecular genetics*. 2014;23(22):6112-8.
45. Garcia-Borrón JC, Sanchez-Laorden BL, Jimenez-Cervantes C. Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment cell research*. 2005;18(6):393-410.
46. Davies JR, Randerson-Moor J, Kukalich K, Harland M, Kumar R, Madhusudan S, et al. Inherited variants in the MC1R gene and survival from cutaneous melanoma: a BioGenoMEL study. *Pigment cell & melanoma research*. 2012;25(3):384-94.
47. Duffy DL, Box NF, Chen W, Palmer JS, Montgomery GW, James MR, et al. Interactive effects of MC1R and OCA2 on melanoma risk phenotypes. *Human molecular genetics*. 2004;13(4):447-61.
48. Tagliabue E, Gandini S, Bellocco R, Maisonneuve P, Newton-Bishop J, Polsky D, et al. MC1R variants as melanoma risk factors independent of at-risk phenotypic characteristics: a pooled analysis from the M-SKIP project. *Cancer management and research*. 2018;10:1143-54.
49. Sturm RA, Fox C, McClenahan P, Jagirdar K, Ibarrola-Villava M, Banan P, et al. Phenotypic characterization of nevus and tumor patterns in MITF E318K mutation carrier melanoma patients. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(1):141-9.
50. Ibarrola-Villava M, Hu HH, Guedj M, Fernandez LP, Descamps V, Basset-Seguin N, et al. MC1R, SLC45A2 and TYR genetic variants involved in melanoma susceptibility in southern European populations: results from a meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(14):2183-91.
51. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1374-403.

52. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in dermatology*. 2009;27(1):3-9.
53. Balatoni T, Liskay G, Miklos Z, Kasler M. [Epidemiology of malignant melanoma (Clinical experience at the National Institute of Oncology in Hungary)]. *Orvosi hetilap*. 2011;152(25):1000-6.
54. IARC. International Agency for Research on Cancer: World Health Organization; [Available from: <https://www.iarc.fr/>.] [Access date: 2019.aug.25.]
55. IARC. GLOBOCAN 2012 2012 [Available from: <https://gco.iarc.fr/>.] [Access date: 2019.aug.25.]
56. WHO. WHO Mortality Database 2012 [Available from: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/.] [Access date: 2019.aug.25.]
57. Global Burden of Disease [Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.] [Access date: 2019.aug.25.]
58. Guy GP, Jr., Ekwueme DU, Tangka FK, Richardson LC. Melanoma treatment costs: a systematic review of the literature, 1990-2011. *American journal of preventive medicine*. 2012;43(5):537-45.
59. Koelink CJ, Kollen BJ, Groenhof F, van der Meer K, van der Heide WK. Skin lesions suspected of malignancy: an increasing burden on general practice. *BMC family practice*. 2014;15:29.
60. Voss RK, Woods TN, Cromwell KD, Nelson KC, Cormier JN. Improving outcomes in patients with melanoma: strategies to ensure an early diagnosis. *Patient Relat Outcome Meas*. 2015;6:229-42.
61. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
62. Youl PH, Baade PD, Parekh S, English D, Elwood M, Aitken JF. Association between melanoma thickness, clinical skin examination and socioeconomic status: results of a large population-based study. *International Journal of Cancer*. 2011;128(9):2158-65.
63. American Cancer Society 2008 [Available from: <https://www.cancer.org/>.] [Access date: 2019.aug.25.]
64. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2452-9.
65. Doboz A, Farkas B, Horváth A, Hunyadi J, Schneider I. *Bőrgyógyászat: Eklektikon Kiadó*; 2004.

66. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(2):180-8.
67. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;63:201-17.
68. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2010;10(11):1811-23.
69. Gorantla VC, Kirkwood JM. State of melanoma: an historic overview of a field in transition. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2014;28(3):415-35.
70. Tarhini AA, Gogas H, Kirkwood JM. IFN-alpha in the treatment of melanoma. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2012;189(8):3789-93.
71. Girotti MR, Saturno G, Lorigan P, Marais R. No longer an untreatable disease: how targeted and immunotherapies have changed the management of melanoma patients. *Molecular oncology*. 2014;8(6):1140-58.
72. Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, Phan T, Patel FB, Fitzmaurice S, et al. Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(5):516-24.
73. Carlini MS, Long GV. Ipilimumab Combined with Nivolumab: A Standard of Care for the Treatment of Advanced Melanoma? *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(16):3992-8.
74. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Skin Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement 2009.
75. World Health Organization [Available from: <https://www.who.int/>.] [Access date: 2019.aug.25.]
76. Tripp MK, Watson M, Balk SJ, Swetter SM, Gershenwald JE. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: The time is now. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2016.
77. Toth V. [Necessity of the development of a melanoma prevention program in Hungary - in the light of epidemiological data]. *Magyar onkologia*. 2016;60(1):78-83.
78. Toth V, Somlai B, Harsing J, Hatvani Z, Karpati S. [Stage distribution of malignant melanomas in a Hungarian centre]. *Orvosi hetilap*. 2013;154(25):969-76.
79. Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Blasi PR. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Journal of the American Medical Association*. 2016;316(4):436-47.
80. Gilmore S. Melanoma screening: Informing public health policy with quantitative modelling. *PLoS One*. 2017;12(9):e0182349.

81. Stang A, Jockel KH, Heidinger O. Skin cancer rates in North Rhine-Westphalia, Germany before and after the introduction of the nationwide skin cancer screening program (2000-2015). *European Journal of Epidemiology*. 2018;33(3):303-12.
82. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2018;92:108-18.
83. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Bologna Dermatology*, 3rd edn. CT, USA: Elsevier; 2012.
84. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(3):459-68.
85. Williams C, Quirk C, Quirk A. Melanoma: A new strategy to reduce morbidity and mortality. *The Australasian medical journal*. 2014;7(7):266-71.
86. KSH. Központi Statisztikai Hivatal [Available from: <http://www.ksh.hu>.] [Access date: 2019. aug. 25.]
87. Nemzeti Rákregiszter: Országos Onkológiai Intézet; 2014 [Available from: <http://onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>.] [Access date: 2019.aug.25.]
88. NCI. National Cancer Institute. World (WHO 2000-2025) Standard USA [Available from: <https://seer.cancer.gov/stdpopulations/world.who.html>.] [Access date: 2019. aug.25.]
89. Saridi M, Toska A, Rekleiti M, Wozniak G, Liachopoulou A, Kalokairinou A, et al. Sun-protection habits of primary students in a coastal area of Greece. *Journal of skin cancer*. 2012;2012:629652.
90. Stinco G, Favot F, Quinkenstein E, Zanchi M, Valent F, Patrone P. Children and sun exposure in the northeast of Italy. *Pediatric dermatology*. 2005;22(6):520-4.
91. Batista T, Fissmer MC, Porton KR, Schuelter-Trevisol F. Assessment of sun protection and skin cancer prevention among preschool children. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2013;31(1):17-23.
92. Dupont L, Pereira DN. Sun exposure and sun protection habits in high school students from a city south of the country. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87(1):90-5.
93. Wright CY, Brogniez C, Ncongwane KP, Sivakumar V, Coetzee G, Metzger JM, et al. Sunburn risk among children and outdoor workers in South Africa and Reunion Island coastal sites. *Photochemistry and photobiology*. 2013;89(5):1226-33.
94. Suppa M, Cazzaniga S, Fargnoli MC, Naldi L, Peris K. Knowledge, perceptions and behaviours about skin cancer and sun protection among secondary school students from Central Italy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*: 2013;27(5):571-9.

95. Buendia-Eisman A, Conejo-Mir J, Prieto L, Castillejo I, Moreno-Gimenez JC, Arias-Santiago S. "Buen Rayito Study": awareness, attitudes and behavior of teenagers to sunlight through a web based system in Spain. *European journal of dermatology*. 2013;23(4):505-9.
96. Reinau D, Meier C, Gerber N, Hofbauer GF, Surber C. Sun protective behaviour of primary and secondary school students in North-Western Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13520.
97. Benvenuto-Andrade C, Zen B, Fonseca G, De Villa D, Cestari T. Sun exposure and sun protection habits among high-school adolescents in Porto Alegre, Brazil. *Photochemistry and photobiology*. 2005;81(3):630-5.
98. Yurtseven E, Ulus T, Vehid S, Koksall S, Bosat M, Akkoyun K. Assessment of knowledge, behaviour and sun protection practices among health services vocational school students. *International journal of environmental research and public health*. 2012;9(7):2378-85.
99. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 2012;118(21):5395-402.
100. Menzies SW, Emery J, Staples M, Davies S, McAvoy B, Fletcher J, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(6):1270-7.
101. Csoma Z, Erdei Z, Bartusek D, Dosa-Racz E, Dobozy A, Kemeny L, et al. The prevalence of melanocytic naevi among schoolchildren in South Hungary. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(12):1412-22.
102. Buendia-Eisman A, Palau-Lazaro MC, Arias-Santiago S, Cabrera-Leon A, Serrano-Ortega S. Prevalence of melanocytic nevi in 8- to 10-year-old children in Southern Spain and analysis of associated factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(12):1558-64.
103. Aalborg J, Morelli JG, Mokrohisky ST, Asdigian NL, Byers TE, Dellavalle RP, et al. Tanning and increased nevus development in very-light-skinned children without red hair. *Archives of dermatology*. 2009;145(9):989-96.
104. Meyer LJ, Zone JH. Genetics of cutaneous melanoma. *The Journal of investigative dermatology*. 1994;103(5 Suppl):112s-6s.
105. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *International Journal of Cancer*. 1997;73(2):198-203.
106. Lim HW, James WD, Rigel DS, Maloney ME, Spencer JM, Bhushan R. Adverse effects of ultraviolet radiation from the use of indoor tanning equipment: time to ban the tan. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(5):893-902.

107. Balk SJ, Fisher DE, Geller AC. Teens and indoor tanning: a cancer prevention opportunity for pediatricians. *Pediatrics*. 2013;131(4):772-85.
108. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H, Hopper JL, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *International Journal Cancer*. 2011;128(10):2425-35.
109. Lazovich D, Isaksson Vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M. Association Between Indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. *Journal of the American Medical Association Dermatol*. 2016;152(3):268-75.
110. Ghiasvand R, Rueegg CS, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Indoor Tanning and Melanoma Risk: Long-Term Evidence From a Prospective Population-Based Cohort Study. *American journal of epidemiology*. 2017;185(3):147-56.
111. Burbidge TE, Bastian BC, Guo D, Li H, Morris DG, Monzon JG, et al. Association of Indoor Tanning Exposure with Age at Melanoma Diagnosis and BRAF V600E Mutations. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019.
112. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. *International Journal of Cancer*. 2005;115(1):121-6.
113. Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HK, Spinelli JJ, et al. Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver Mole Study. *Archives of dermatology*. 1990;126(6):770-6.
114. Quatrano NA, Dinulos JG. Current principles of sunscreen use in children. *Current opinion in pediatrics*. 2013;25(1):122-9.
115. Green AC, Wallingford SC, McBride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2011;107(3):349-55.
116. de Maleissye MF, Beauchet A, Saiag P, Correa M, Godin-Beeckmann S, Haeffelin M, et al. Sunscreen use and melanocytic nevi in children: a systematic review. *Pediatric dermatology*. 2013;30(1):51-9.
117. Manganoni AM, Cainelli T, Zumiani G, Bufalino R, Calzavara-Pinton P, Camerini T, et al. Study of sunbathing in children: the preliminary evaluation of a prevention program. *Tumori*. 2005;91(2):116-20.
118. Moyer VA. Behavioral counseling to prevent skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2012;157(1):59-65.
119. Hunter S, Love-Jackson K, Abdulla R, Zhu W, Lee JH, Wells KJ, et al. Sun protection at elementary schools: a cluster randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(7):484-92.

120. Roetzheim RG, Love-Jackson KM, Hunter SG, Lee JH, Chen R, Abdulla R, et al. A cluster randomized trial of sun protection at elementary schools. Results from year 2. *American journal of preventive medicine*. 2011;41(6):615-8.
121. Cohen L, Brown J, Haukness H, Walsh L, Robinson JK. Sun protection counseling by pediatricians has little effect on parent and child sun protection behavior. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(2):381-6.
122. Volkov A, Dobbins S, Wakefield M, Slevin T. Seven-year trends in sun protection and sunburn among Australian adolescents and adults. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2013;37(1):63-9.
123. Dobbins SJ, White V, Wakefield MA, Jansen KM, White V, Livingston PM, et al. Adolescents' use of purpose built shade in secondary schools: cluster randomised controlled trial. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 2009;338:b95.
124. Cercato MC, Nagore E, Ramazzotti V, Sperduti I, Guillen C. Improving sun-safe knowledge, attitude and behaviour in parents of primary school children: a pilot study. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*. 2013;28(1):151-7.
125. Wollina U, Helm C, Bennewitz A, Koch R, Schaff K, Burroni M. Interventional three-year longitudinal study of melanocytic naevus development in pre-school children in Dresden, Saxony. *Acta dermato-venereologica*. 2014;94(1):63-6.
126. Olson AL, Gaffney C, Starr P, Gibson JJ, Cole BF, Dietrich AJ. SunSafe in the Middle School Years: a community-wide intervention to change early-adolescent sun protection. *Pediatrics*. 2007;119(1):e247-56.
127. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;34(5 Pt 1):839-47.
128. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(9):1170-8.
129. Barbaric J, Sekerija M, Agius D, Coza D, Dimitrova N, Demetriou A, et al. Disparities in melanoma incidence and mortality in South-Eastern Europe: Increasing incidence and divergent mortality patterns. Is progress around the corner? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;55:47-55.
130. Emri G, Paragh G, Tosaki A, Janka E, Kollar S, Hegedus C, et al. Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. 2018;185:169-75.
131. Jiang AJ, Rambhatla PV, Eide MJ. Socioeconomic and lifestyle factors and melanoma: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(4):885-915.
132. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(6):1161-71.

133. Vranova J, Arenbergerova M, Arenberger P, Vrana A, Zivcak J, Kolarova H, et al. Malignant melanoma in the Czech Republic: incidence and mortality according to sex, age and disease stage. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(3):438-46.
134. Schoffer O, Schulein S, Arand G, Arnholdt H, Baaske D, Bargou RC, et al. Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002-2011. *BMC Cancer.* 2016;16(1):936.
135. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkievicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer.* 2006;107(6):1331-9.
136. Stang A, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, Hakulinen T. Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *International Journal of Cancer.* 2006;119(2):380-4.
137. Kittler H, Binder M, Wolff K, Pehamberger H. A ten-year analysis of demographic trends for cutaneous melanoma: analysis of 2501 cases treated at the University Department of Dermatology in Vienna (1990-1999). *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113(9):321-7.
138. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *Journal of Cancer.* 2011;2:538-43.
139. Ambrosini-Spaltro A, Dal Cappello T, Deluca J, Carriere C, Mazzoleni G, Eisendle K. Melanoma incidence and Breslow tumour thickness development in the central Alpine region of South Tyrol from 1998 to 2012: a population-based study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2015;29(2):243-8.
140. Kindem S, Garcias-Ladaria J, Requena C, Guillen C, Oliver V, Nagore E. Survival advantage of women in localized melanoma mainly relies on clinical-pathological differences by sex. A retrospective study of 1,607 patients in Valencia, Spain. *European Journal of Dermatology.* 2015;25(3):247-54.
141. Puig S, Marcoval J, Paradelo C, Azon A, Bartralot R, Bel S, et al. Melanoma incidence increases in the elderly of Catalonia but not in the younger population: effect of prevention or consequence of immigration? *Acta dermato-venereologica.* 2015;95(4):422-6.
142. Olazagasti Lourido JM, Ma JE, Lohse CM, Brewer JD. Increasing Incidence of Melanoma in the Elderly: An Epidemiological Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proceedings.* 2016;91(11):1555-62.
143. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group. *Clinical Practice Guidelines of the Management of Melanoma in Australian and New Zealand.* Wellington: Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. 2008.
144. Boniol M, Autier P, Gandini S. Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. *British Medical Journal open.* 2015;5(9):e008158.

145. Cristofolini M, Boi S, Cattoni D, Sicher MC, Decarli A, Micciolo R. A 10-Year Follow-Up Study of Subjects Recruited in a Health Campaign for the Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Suggestions for the Screening Timetable. *Dermatology*. 2015;231(4):345-52.
146. Matsumoto M, Secrest A, Anderson A, Saul MI, Ho J, Kirkwood JM, et al. Estimating the cost of skin cancer detection by dermatology providers in a large health care system. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(4):701-9 e1.
147. Buckley D, McMonagle C. Melanoma in primary care. The role of the general practitioner. *Irish Journal of Medical Science*. 2014;183(3):363-8.
148. Shellenberger R, Nabhan M, Kakaraparthi S. Melanoma screening: A plan for improving early detection. *Annals of Medicine*. 2016;48(3):142-8.
149. Ferris LK, Saul MI, Lin Y, Ding F, Weinstock MA, Geller AC, et al. A Large Skin Cancer Screening Quality Initiative: Description and First-Year Outcomes. *Journal of the American Medical Association Oncology*. 2017;3(8):1112-5.
150. Nahar VK. Skin cancer prevention among school children: a brief review. *Central European Journal of Public Health*. 2013;21(4):227-32.
151. Emery JD, Usher-Smith JA, Walter FM. Predicting the Risk of Melanoma. *Journal of the American Medical Association Dermatology*. 2016;152(8):875-7.

13.KULCSSZAVAK

melanoma

naevus

befolyásoló tényezők

fényvédelmi és napozási szokások

melanoma incidencia

joinpoint regresszió

multinomiális regresszió

prevenció

14.KEY WORDS

melanoma

nevi

influencing factors

sun protection and sunbathing habits

incidence of melanoma

joinpoint regression

multinomial regression

prevention

15. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek Dr. Remenyik Éva professzornőnek, hogy lehetővé tette a DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszéken való tudományos munkavégzésemet és szakmai útmutatásával mindig segítségemre volt a kutatási eredmények megvitatása során.

Hálával tartozom Dr. Emri Gabriella tanárnőnek, hogy a doktori éveim alatt végig inspirált, kutatói látásmódomat szélesítette és szakmailag rengeteg támogatást nyújtott. Mindig segítségemre volt a kutatási kérdések megvitatása és a további vizsgálatok megtervezése során.

Szeretném kifejezni őszinte tiszteletemet kollégáimnak és barátaimnak, Dr. Kapitány Anikónak, Hegedűs Csabának, Dr. Dajnoki Zsoltnak és Toka-Farkas Tündének, akiknek odaadó segítőkészségére és szakmai támogatására bármikor számíthattam.

Ez a dolgozat nem jöhetett volna létre Dr. Gellén Emese segítségével. Továbbá köszönet illeti minden kollégámat, akikkel a Bőrgyógyászati Tanszéken együtt dolgoztam ezek alatt az évek alatt.

Szeretném kifejezni hálámat páromnak, nővéremnek és szüleimnek a rengeteg támogatásukért, türelmükért és az állandó ösztönzésükért. Végül szeretném megköszönni minden egyes barátomnak a lelki támogatást, és azt, hogy mindig mellettem álltak.

Munkámat támogatta a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 és a Magyar Nemzeti Kutatási Alap (NKFIH K105872, NKFIH K120206). A disszertáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

16. PUBLIKÁCIÓS LISTA



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/374/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Janka Eszter
Neptun kód: KI9M0Z
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10053301

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **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. 28 (6), 544-550, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000489>
IF: 2.33 (2018)
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. 32 (2), 98-106, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12219>
IF: 2.662

További közlemények

3. 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: 2.589 (2018)
4. Márton, É., Lukács, J., Penyige, A., **Janka, E.**, Hegedűs, L., Soltész, B., Méhes, G., Póka, R., Nagy, B., Szilágyi, M.: Circulating epithelial-mesenchymal transition-associated miRNAs are promising biomarkers in ovarian cancer.
J. Biotechnol. 297, 58-65, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.003>
IF: 3.163 (2018)





5. Vincze, F., Földvári, A., Pálincás, A., Sipos, V., **Janka, E.**, Ádány, R., Sándor, J.: Prevalence of Chronic Diseases and Activity-Limiting Disability among Roma and Non-Roma People: A Cross-Sectional, Census-Based Investigation.
Int. J. Environ. Res. Public Health. 16, 1-15, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16193620>
IF: 2.468 (2018)
6. Fidrus, E., Ujhelyi, Z., Fehér, P., Hegedűs, C., **Janka, E.**, Paragh, G. J., Vasas, G., Bácskay, I., Remenyik, É.: Silymarin: friend or foe of UV exposed keratinocytes?
Molecules. 24 (9), 1-12, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24091652>
IF: 3.06 (2018)
7. Szentkereszty-Kovács, Z., Fialat, S., Szegedi, A., Kovács, D., **Janka, E.**, Herszényi, K., Holló, P., Nikamo, P., Stähle, M., Remenyik, É., Töröcsik, D.: The prevalence of ADH1B and OPRM1 alleles predisposing for alcohol consumption are increased in the Hungarian psoriasis population.
Arch. Dermatol. Res. 311 (6), 435-442, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01915-y>
IF: 2.309 (2018)
8. 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: 2.328
9. **Janka, E.**, Vincze, F., Ádány, R., Sándor, J.: Is the Definition of Roma an Important Matter? The Parallel Application of Self and External Classification of Ethnicity in a Population-Based Health Interview Survey.
Int. J. Environ. Res. Public Health. 15, 353-374, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15020353>
IF: 2.468
10. Emri, G., Paragh, G. J., Tószaki, 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: 4.067





11. Szima, G. Z., **Janka, E.**, Kovács, A., Bortély, B., Bodnár, E., Sawhney, I., Szabó, É., Remenyik, É.: Comparison of hair removal efficacy and side effect of neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser and intense pulsed light systems (18-month follow-up).
J. Cosmet. Dermatol. 16 (2), 193-198, 2017.
IF: 1.529
12. **Janka, E.**, Kékedi, K., Kósa, P., Kiss, B. K., Varga, R., Veres, I., Emri, G.: Melanoma incidencia Hajdú-Bihar megyében a 2000-2014 közötti időszakban.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93 (3), 88-93, 2017.
13. Gáspár, K., **Janka, E.**, Ványai, B., Szegedi, A.: Secukinumabbal szerzett klinikai tapasztalataink krónikus plakkos psoriasisban szenvedő betegek terápiájában.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93 (6), 309-314, 2017.
14. Csordás, A., Töröcsik, D., Sonkoly, E., Sawhney, I., **Janka, E.**, Szegedi, A., Remenyik, É.: Genetikai tényezők psoriasisban.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 92 (1), 3-11, 2016.
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. Paragh, L., Nagy, L., **Janka, E.**, Gáspár, K., Remenyik, É., Szegedi, A., Irinyi, B.: Az atopy patch teszt szerepe az atopiás dermatitis diagnózisában = Role of atopy patch test in the diagnosis of atopic dermatitis.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 90 (3), 81-88, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2014.90.3.3>





19. Kiss, L. S., Papp, M., Lovász, B. D., Végh, Z., Golovics, P. A., **Janka, E.**, Varga, É., Szathmári, M., Lakatos, P. L.: High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm. Bowel Dis.* 18 (9), 1647-1654, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21933>
IF: 5.119

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 37,121

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,992**

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, 2019.11.20.



17. PREZENTÁCIÓK

1. **49th Annual European Society for Dermatological Research Meeting, Bordeaux, Franciaország, 2019:** *Change of laboratory parameters during anti-PD1 treatment in patients with melanoma* (poszter szekció)
2. **47th Annual European Society for Dermatological Research Meeting, Salzburg, Ausztria, 2017.:** *Trends in incidence and tumour thickness of invasive cutaneous melanoma from 2000 to 2014 in an Eastern Hungarian melanoma centre.* (poszter szekció)
3. **Introduction to the statistical analysis of genome-wide association studies-Summer Course Imperial College London, Egyesült királyság, 2016.:** *Epidemiological investigation of dermatological disease.*(előadás)
4. **46th Annual European Society for Dermatological Research Meeting, München, Németország, 2016.:** *The association between early-onset and late-onset psoriasis and co-morbidities in a case-control study.* (előadás és poszter szekció)
5. **EADV/ESDR Summer School, Helsinki, Finnország, 2014.:** *Characteristics of early-onset and late-onset psoriasis in a Hungarian population.* (előadás)
6. **44th Annual European Society for Dermatological Research Meeting, Koppenhága, Dánia, 2014.:** *Characteristics of early-onset and late-onset psoriasis in a Hungarian population.* (poszter szekció)

18.FÜGGELÉK

1. Diákok által kitöltött kérdőív
2. Iskolaorvosok által kitöltött kérdőív
3. Megosztott első szerzős cikk

Emese Gellén, **Eszter Janka**, Ildikó Tamás, Balázs Ádám, Irén Horkay, Gabriella Emri, Éva Remenyik: Pigmented naevi and sun protection behaviour among school children in a Hungarian city. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 32 (2): 98-106, 2016.

4. Első szerzős cikk

Eszter A. Janka, Kriszta Kékedi, Tünde Várvölgyi, Emese Gellén, Borbála Kiss, Éva Remenyik, Gabriella Emri. Increasing melanoma incidence in the elderly in North-East Hungary: is this a more serious problem than we thought? *Eur J Cancer Prev.* 2019 Nov;28(6):544-550. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000489.

Diákok által kitöltött kérdőív a napozási szokásokról

KÉRDŐÍV A NAPOZÁSI SZOKÁSOKRÓL

DÁTUM _____ SORSZÁM ISKOLA

1. Életkor
2. Neme:
 1. férfi
 2. nő
3. Milyen a hajszíne?
 1. vörös
 2. szőke
 3. barna
 4. fekete
4. Milyen a szeme színe?
 1. kék
 2. zöld
 3. barna
5. Milyen a bőrszíne?
 1. világos
 2. közepes sötét
 3. sötét
6. Szoktál-e napozni?
 1. nem
 2. igen
7. Szoktál-e fényvédőt használni?
 1. nem
 2. igen
8. Napozás után leszoktál-e barnulni?
 1. soha
 2. néha
 3. rendszerint

4. mindig
9. Napozás után leszoktál-e égni?
 1. soha
 2. néha
 3. gyakran
 4. mindig
10. Égtél-e már le a napon?
 1. nem → **Folytassa a 12. kérdéssel!**
 2. igen
11. Amennyiben égtél már le életed során, akkor hányszor? _____
12. Szeplős vagy-e és ha igen, mennyire?
 1. nem vagyok
 2. arcon néhány
 3. arcon sok
 4. arcon és máshol is sok
13. Vannak-e anyajegyeid?
 1. nincs
 2. 20-nál kevesebb
 3. 20-50
 4. 50-nél több
14. Szoktál-e orvoshoz járni rendszeresen az anyajegyeid miatt?
 1. nem
 2. igen
15. Volt-e bőrrákja valakinek a családjában?
 1. nem
 2. igen
16. Van-e valamilyen bőrbetegséged?
 1. nem
 2. igen
17. Amennyiben ige, milyen?
 1. miteszerek
 2. átlagos pattanás
 3. sok pattanás
 4. heget is okozó pattanás

5. ekzéma
6. egyéb _____

18. Részesültél-e valaha fénykezelésben?

1. nem
2. igen

19. Nyáron hány órát töltesz a szabadban egy nap? _____

20. Milyen védelmet használsz a nap ellen?

1. nem szoktam a szabadban lenni napos időben
2. ruházattal védem magam a naptól
3. nekivetkőzök, de fényvédővel védem magam a naptól
4. nekivetkőzök, védelem nélkül

21. Nyáron milyen rendszerességgel napozol?

1. nyaraláskor 1-2 hét
2. havonta 1-2-szer
3. hetente egyszer
4. hetente 3-4 nap
5. naponta

22. Karikázd be azokat az órákat, amikor nyáron napozni szoktál?

7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

23. Hányas faktorszámú fényvédőt használsz?

1. nem használok fényvédőt
2. kisebb, mint 15-ös
3. 15-30
4. nagyobb, mint 30

24. Szoktál-e a nyáron a naptól való védelem céljából sapkát/kalapot viselni.

1. nem
2. igen

25. Jársz-e szoláriumba?

1. nem → **Folytassa a 31. kérdéssel!**
2. igen

26. Milyen évszakokban szoktál járni szoláriumba? (több válasz is megadható)

1. télen

2. tavasszal
 3. nyáron
 4. ősszel
 5. egész évben
27. Évente hány szolárium-kúrát veszel igénybe?
1. egyet
 2. kettőt
 3. hármat
 4. négyet
 5. ötöt vagy többet
 6. folyamatosan járok
28. Egy kúra átlagban hány alkalomból áll?
1. ötnél kevesebbet
 2. 5-10 között
 3. 10-20 között
 4. 20-nál több
29. Amennyiben folyamatosan jársz szoláriumban, milyen rendszerességgel?
1. nem járok folyamatosan
 2. naponta
 3. hetente
 4. 3-4 napon
 5. hetente egyszer
 6. havonta egyszer
30. Miért jársz szoláriumba?
1. divatos barna bőrszín miatt
 2. napégés megelőzésére
 3. pattanások csökkentése miatt
 4. egyéb _____
31. Van-e ventiligod (a bőr kifehéredésével járó betegség)?
1. nem → **Folytassa a 33. kérdéssel!**
 2. igen
32. Amennyiben van ventiligod, hány éve van meg? _____
33. Van-e tartós betegséged?
1. cukorbetegség

2. asztma
 3. magasvérnyomás
 4. egyéb _____
34. Sorold fel a rendszeresen szedett gyógyszereidet: _____
35. Van-e fényallergiád?
1. nem → **Folytassa a 37. kérdéssel!**
 2. igen
36. Amennyiben van fényallergiád, mikor jelentkeznek és milyen tünetekkel? _____
-
37. Kaptál-e sárgaság miatt újszülött korodban kék fény kezelést:
1. nem
 2. igen
 3. nem tudok válaszolni

Köszönjük, hogy választál kérdéseinkre!

