

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

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

Janka Eszter Anna

Témavezető: Dr. Remenyik Éva



DEBRECENI EGYETEM

Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2019

Regionális melanoma prevenciók stratégia fejlesztését célzó epidemiológiai vizsgálatok

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

Írta: Janka Eszter Anna okleveles népegészségügyi szakember

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

Témavezető: Dr. Remenyik Éva

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Dr. Varga Orsolya, PhD
Dr. Somlai Beáta, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Bőrgyógyászati Tanszék Könyvtár
2020. február 13. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora
Dr. Tóth Veronika, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora
Dr. Tóth Veronika, PhD
Dr. Varga Orsolya, PhD
Dr. Somlai Beáta, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet A épület tanterem
2020. február 13. 13:00 óra

1. BEVEZETÉS

A cutan melanoma malignum a bőr festéksejtjeiből, azaz a melanocytákól kiinduló rosszindulatú daganat. A crista neuralis eredetű melanocyták a bőrben a hám basalis rétegében helyezkednek el. Az általuk termelt melanin pigment a dendritjeiken keresztül jut a hámsejtekbe. Az anyajegyek (naevusok) a festéksejtek benignus daganatai. Lehetnek típusosak és atípusosak. A nagyszámú anyajegy, illetve az atípusos anyajegyek a melanoma malignum (MM) magas kockázatával társulnak. Mai tudásunk szerint a melanomák mintegy 30%-a fejlődik ki naevus talaján, de nem lehet előre jelezni, hogy melyik naevus fog malignizálódni. A melanocytá malignus transzformációja számos, egymást követő molekuláris esemény eredője. A lépések sora nem mindig ugyanaz, ezáltal a melanoma nem egységes tumor.

1.1 A melanoma kialakulását befolyásoló környezeti faktorok

Az atípusos anyajegyek meglétéén túl további fontos kockázati tényezője a melanomának az ultraibolya (UV) sugárzás. Az UV-B sugárzás (280-315 nm) jelentős része (kb. 90%) elnyelődik az ózonréteg által, ezen túl számos tényező befolyásolja az expozíció mértékét, például 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. A hatásuk is eltérő, mivel az UV-B sugarak nagyrészt a bőr epidermisz felsőbb rétegeiben nyelődnek el, mindössze 9-15% éri el a festéksejteket, a dezoxiribonukleinsavat (DNS) pedig főleg direkt módon károsítják ciklobután-pirimidin-dimerek (CPD) indukálásával és kisebb mértékben okoznak oxidatív báziskárosodást. Ezzel szemben, az UV-A sugarak mélyebben hatolnak be a bőrbe, mintegy 50%-uk eléri a funkcionális melanocyttakat, főleg oxidatív báziskárosodást és egyszálú DNS töréseket idéznek elő, így fokozva az akut és krónikus szövetkárosodást.

A mesterséges UV-készülékek, mint a szolárium is, alapvetően UV-A-t bocsátanak ki, és sok ember úgy véli, hogy a szolárium biztonságos. Azonban a mesterséges barnító készülékek

alkalmazása kockáztnövelő a bőrdaganatok szempontjából, különösen fiatal korban történő rendszeres használatkor.

Epidemiológiai evidenciák szerint további jelentős rizikófaktor a világos bőrszín, a fokozott napfény expozíció, az életünk során elszenvedett napégések száma, különösen fiatalabb korban, illetve a több, mint 50 anyajegy megléte is magas kockázatot jelent a melanoma kialakulására. A kor és a nem ismert melanoma prognosztikai faktorok. A kor előrehaladtával nő a kockázat a melanoma kialakulására is, bár úgy tűnik, hogy a megjelenése egyre fiatalabb korra tevődik át. 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. A melanoma lokalizációját tekintve is megfigyelhetünk nemek közti különbségeket, miszerint a férfiaknál jellemzőbben a törzsre, míg a nőknél leginkább az alsó végtagra lokalizálódnak a melanomák.

1.2 Epidemiológia

Mind a keratinocytá eredetű bőrrák, mind a malignus melanoma incidenciája emelkedett az elmúlt 40 évben világszerte, főként a fehér bőrű népesség körében. A korra standardizált melanoma incidencia Magyarországon (7,1) az európai átlagtól (8,6) kicsit alacsonyabb, viszont jóval magasabb, mint a világszintű átlagérték (3,0).

A melanoma mortalitása tekintetében Magyarországon is viszonylag magas mortalitási ráta tapasztalható (3,2).

Nemcsak az egyénre, hanem a társadalomra is jelentős terhet ró a melanoma, egyrészt a kórházi költség, másrészt a kieső munkaerő miatt. Azonban a korai felismerés javítja a prognózist, a betegek túlélését, életminőségét, valamint költséget kímél meg az egészségügyi rendszer számára. Az ABCDE szabály a korai melanoma jegyek felismerését segíti, figyelmeztet a bőrelváltozás lehetséges rosszindulatúságára. 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%. Azok körében, akiknél a tumor vastagsága már eléri vagy meg is haladja az 1 mm-t, annak ellenére, hogy nincs kimutatható áttérjedés a regionális nyirokcsomókra vagy más szervekre a diagnózis felállításakor, az 5 éves túlélési arány 53-81% körüli. Amennyiben távoli áttét nem, de a regionális nyirokcsomó érintettsége fennáll a diagnózis pillanatában, az 5 éves túlélés 40-78%. Távoli áttét jelenléte esetében az 5 éves túlélési arány meglehetősen alacsony, 15-20%. A melanoma kifekélyesedett 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. Az 5-éves túlélés Clark I-II esetén több mint 90%, Clark III esetében kb. 80%, a IV. szintnél 70% körüli, míg Clark V esetén már lecsökken 50% alá.

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 bőrfelületen, 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. A hisztológiai típusokat tekintve a NM esetében rosszabb túlélés tapasztalható.

1.3 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.

Továbbá számos szervezet célja között szerepel a szolárium káros hatásaira való figyelmeztetés, illetve törvényben történő szabályozása annak, hogy a 18 év alattiak körében tilos legyen a szolárium használata. Azonban mivel a melanoma nem egységes tumorfajta, valamint az esetek megközelítőleg 60%-ában tehető felelőssé valamilyen formában az UV expozíció, a fényvédelemre koncentráló primer prevenció nem jelent teljes védelmet. Hazánkban a 2000-es évek második felében indultak a felvilágosító és szűrőprogramok, amelyek megújítása, illetve új alapokon történő megerősítése mára már szükségessé vált.

Az már bebizonyosodott, hogy populáció szintű szűrés, mint szekunder prevenció, megvalósítása nem költséghatékony, valamint nem alkalmas a mortalitás csökkentésére. 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 incidenciára vonatkozó epidemiológiai vizsgálatok 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, és ebben a régióban ez a centrum gondoskodik a melanomával diagnosztizált betegekről, amely kiváló lehetőséget ad részletesebb epidemiológiai vizsgálatra. A rákregiszterekben a hiányzó klinikai és patológiai adatok magas aránya korlátozó tényező lehet a járványügyi vizsgálatokban, azonban a saját kórházi nyilvántartásunkban a hiányzó adatok alacsony arányát sikerült elérni.

2. CÉLKITŰZÉS

Mivel az elmúlt években jelentősen emelkedett a melanoma incidenciája, így elengedhetetlenül fontos a megfelelő prevenció kialakítása az adott földrajzi elhelyezkedéshez igazítva. Magyarországon a 2000-es években 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 szokásai, valamint hogy a melanomával kapcsolatosan hogyan alakult az incidencia trend, illetve hogy milyen befolyásoló tényezőket kell figyelembe venni. 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 analizálása
6. annak elemzése, hogy a diagnosztizált tumorok típusa, lokalizációja, illetve a melanoma vastagsága hogyan változott a vizsgált időszakokban
7. azon prevenció pontok azonosítása, ahol fejlesztésre van lehetőség.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 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 bőrgyógyászati továbbképzésen vett részt. Bevonásuk azért is volt célszerű, 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 naevus szám kategorizálva lett: kevesebb mint 5; 5-20; és több mint 20 naevus.

A fizikális vizsgálaton túl a diákok otthon a szülők segítségével kérdőívet töltöttek ki a napozási és fényvédelmi szokásaikkal kapcsolatosan. A 44 kérdésből álló kérdőívet a Bőrgyógyászati Klinika bőrgyógyász szakorvosai állították össze, amely részletesen kitért a fényvédelmi szokásokra, a napozási szokásokra, szolárium használatra és az elszennvedett napégések számára is. Összesen 612 értékelhető kérdőív került feldolgozásra.

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

3.2 Melanoma vizsgálat populációja

Retrospektív vizsgálatunk alapját a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszék melanoma adatbázisa képezte, amelyet kiegészítettünk a MedSolution kórházi információs rendszerben rögzített szövettani és klinikai adatokkal. (A vizsgálat etikai engedély száma: 9555-2/2017/EKU). 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.

A standardizált incidencia kiszámításához Hajdú-Bihar megye lakosságát 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. A 2000-es évre vonatkozóan az incidencia érték 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.

3.3 Statisztikai analízis

A kategorikus változók esetében χ^2 vagy Fisher exact tesztet alkalmaztunk. Két csoport összehasonlítása során független t-próbát vagy Mann-Whitney U tesztet használtunk. Három vagy több csoport összehasonlítása során ANOVA tesztet végeztünk Tukey post hoc tesztel kiegészítve. Binomiális logisztikus regressziót alkalmaztunk a napégés befolyásoló tényezőinek elemzése során. Továbbá a magas naevus szám és a nagyobb melanoma tumorvastagság befolyásoló tényezőinek elemzését multinomiális logisztikus regresszió segítségével végeztük el.

Direkt standardizálás segítségével kiszámításra került az országos standardizált melanoma incidencia ráta. Standard populációként a világ standard populációs koreloszlását vettük alapul. Hajdú-Bihar megyében a korra standardizált melanoma incidencia ráta (100 000 főre nézve) indirekt standardizáció segítségével lett kalkulálva az országos adatokhoz viszonyítva. A melanoma incidencia trendet joinpoint regresszió tesztel 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.

A szignifikancia szint minden esetben $p < 0,05$ volt. A statisztikai elemzés SPSS 19. és a Joinpoint Regression Program segítségével valósult meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Iskoláskorúak vizsgálata

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 fiúké a középiskolásoknál ($p = 0,027$).

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 ($p = 0,070$).

4.1.1 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 anyajegye. Tíz fölötti atípusos naevusa a fiatalabb korosztály 3,0%-ának, míg az idősebb korcsoportúak 1,1%-ának volt.

4.1.2 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%. 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), nagyrésztük elkerülte azt az időszakot, amikor a legmagasabb az UV sugárzás.

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. Szignifikánsan gyakoribb volt a napégések száma a középiskolások körében ($4,83 \pm 4,23$), mint az általános iskolásoknál ($3,80 \pm 2,93$) ($p = 0,007$).

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. Minden korosztályt figyelembe véve, a lányok leginkább a fényvédőkrémet, míg a fiúk inkább a ruhával történő védekezést részesítették előnyben.

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 (FF) krémet alkalmazott. A harminc feletti FF 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%) ($p < 0,001$). 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.

4.1.3 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%-nak.

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 hajsínük ($p=0,049$), 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 szignifikánsnak csak a nem bizonyult befolyásoló tényezőnek, a fiúk nagyobb eséllyel égtek le, mint a lányok ($p=0,035$).

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 ($p=0,040$).

4.2 Melanoma adatok elemzése

Vizsgálatunk alapját az 1509 incidens malignus melanoma (1464 fő) adatait tartalmazó adatbázis szolgálta. 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.

4.2.1 Melanoma incidencia és trend elemzés

A Központi Statisztikai Hivatal és a Nemzeti Rákregiszter adatait felhasználva kiszámítottuk az országos standardizált incidencia rátákat (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 incidencia trendet 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. 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.

Nem tekintetében vizsgálva a standardizált incidenciát az észak-keleti régióban a nőknél magasabbnak találtuk az incidenciát, azonban ez a különbség egyik évben sem volt szignifikáns.

Viszont korcsoport szerinti bontásban már jelentős különbségek voltak 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; 80x). Egyedül a két idősebb korcsoport között (60-79 vs. 80x) nem találtunk szignifikáns különbséget az incidenciát mértékét illetően.

4.2.2 Melanoma jellemzők

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.

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 tumorvastagság, azonban a 2012-2014-es időszakban az átlagos tumorvastagság olyan szinten megemelkedett ismét, hogy a 2006-2008-as időszakhoz képest szignifikánsan magasabb volt a melanomák vastagsága ($p=0,018$). 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 áttétellel (IV. stádium) diagnosztizált tumorok aránya nőtt ezen időszakban.

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 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, valamint a 2012–2014-es időszakban a 80 évnél idősebb populációban nőtt. 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.

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 ($p<0,001$).

4.2.3 Rosszabb betegség prognózissal kapcsolt tényezők vizsgálata

A 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.

5. DISZKUSSZIÓ

A gyermekkori napégés a bőr rák 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 2007-ben végzett felmérésünk alapján elmondhatjuk a fényvédelem tekintetében, hogy a tanulók nagy része használt fényvédőkrémet vagy alkalmazott valamilyen napfényvédő módszert, azonban 74,0%-uknak volt már legalább egy súlyos napégése. A fényvédelmi módszerek alkalmazása és a napégés prevalenciája országonként és korcsoportonként eléggé változó. 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. 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. Ezzel szemben Brazília déli részén végzett tanulmányban, ahol magas a fehérbőrűek előfordulása, megállapították, hogy bár a tanulók 74,3%-a használt fényvédőkrémet, azonban körülbelül 73,0%-uknál volt legalább egy napégés. 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.

Megvizsgálva a napégést befolyásoló tényezőket azt tapasztaltuk, 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 napon tartózkodás során ruházattal nem védekeztek a tanulók.

Vizsgálatunkba bevonásra kerültek az iskolai orvosok, akik 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, hogy az elégtelen tapasztalattal rendelkező orvosok nagyobb valószínűséggel túlbecsülik az atípusos naevus számot az első értékelések során. A dermatoszkópia rutinszerű alkalmazása javítja az alapellátó orvosok készségeit a klinikailag atípusos naevusok felismerésében, értékelésében, és csökkentheti a szükségtelen kimetszések, beavatkozások számát, ám ez folyamatos gyakorlást, önellenőrző tréningeket igényelne.

A többszörös naevus jelenléte genetikai érzékenységre és/vagy UV-fény okozta bőrkárosodásra utalhat, amelyek a melanoma prediszponáló tényezői. 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 törvény, miszerint 18 év alatt tilos a beltéri barnító készülékek használata hazánkban. Az IARC az UV sugarakat kibocsátó szolárium készülékeket az egyik legerősebb rákkeltők közé sorolta 2009-ben. Több Európai Unió országban, valamint Ausztráliában is tiltott 18 éves kor alatt a szolárium készülékek használata. Több tanulmány is igazolta, hogy a fiatal korban történő szolárium használat nemcsak a melanoma kialakulásának a kockázatát növeli, hanem még azt is eredményezheti, hogy a tumor már egészen fiatal korban kialakul.

Megállapíthatjuk, hogy a megfelelő napozási szokások kialakítása, 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. 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, valamint politikai támogatás is, hogy elérjük a hatékony védelmi struktúrák kialakítását. Ezen primer prevenciós stratégiák kialakításával redukálhatóak azok a tényezők, amelyek növelik a melanoma kialakulásának kockázatát.

Magyarországon nemcsak a malignus melanoma kockázati tényezőiről van kevés adatunk, de magáról a betegség incidenciájáról is kevés adatot szolgáltatott eddig Közép- és Kelet-Európában. Kalkulációnk szerint a magyarországi melanoma incidenciák értékei a szomszédos országokhoz viszonyítva nagyobb hasonlóságot mutatnak Magyarország és Szlovénia között, mint Magyarország és Szlovákia vagy Magyarország és Ausztria között, ami kissé meglepő lehet, és utalhat arra, hogy Magyarország és Szlovénia 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.

Magyarország északkeleti régiójában a melanoma incidenciák 2001-től 2012-ig általában ugyanolyan volt vagy valamivel magasabb, mint az országos átlagérték. A magas incidenciák 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.

Több nemzetközi tanulmányban, geográfiaileg 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, ezt tapasztaltuk a mi vizsgálatunkban is, bár a különbség nem volt szignifikáns.

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.

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 tumorvastagság a túlélés független előrejelzője. 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. Vizsgálatunk szerint a vastagabb melanomák incidenciájának növekedése 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.

A melanoma mortalitásának csökkentésére vonatkozó tényleges bizonyítékok hiányában a jelen ismereteink szerint a populáció szintű bőrdaganat-szűrés nem ajánlható. Egy Schleswig–Holsteinben, Németországban végzett vizsgálat eredményei is azt támasztják alá, hogy nincs

bizonyíték arra, hogy a bőrrák szűrése hatékony megelőzés lenne a melanoma halálozást illetően. Azonban, ha a magas kockázatú populációt azonosítjuk, akkor a célcsoport körében költséghatékonyabban és hatásosabban kivitelezhető lenne a szűrővizsgálat. A vizsgálati eredményeink rámutattak egy magas kockázatú populációra, a 60 év feletti korcsoportokra, ahol rendszeres melanoma szűrés kifizetődő lehetne. 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.

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.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Az általános és középiskolás diákok körében végzett vizsgálat azt mutatta, 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. 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 trendjét megvizsgálva azt tapasztaltuk, hogy mind az országos, mind a Hajdú-Bihar megyei standardizált incidencia a 2001 és 2014 közötti időszakban emelkedett. A 2012-2014-es időszakban nőtt a vastagabb Breslow értékkel és a III-as, illetve a már IV-es stádiumban diagnosztizált melanomák aránya.

Eredményeink azt mutatják, hogy szükséges a prevenció stratégiák 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 szükségeszerű és költséghatékony. A célpopuláció, azaz a 60 év feletti szűrésében a háziorvosok hatékonyan tudnának részt venni.

7. 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., Várölgyi, 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.**, Hegedüs, 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., Pálinkás, 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., Fiala, 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., Erdel, 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., Hegedüs, 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., Hegedüs, 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.



8. 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 segítőkézségére és szakmai támogatására bármikor számíthattam.

Ez a dolgozat nem jöhetett volna létre Dr. Gellén Emese segítségével nélkül. 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.