

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

**Innovatív kezelési eljárások a dermatoonkológiában: kalcium
elektroporáció és természetes napfényel végzett fotodinámiás terápia**

A Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Ágoston Dóra

Témavezetők: DR. KIS ERIKA Ph. D. és DR. BALTÁS ESZTER Ph. D.



Szeged

2023

1. BEVEZETÉS

A dermatoonkológiai betegek kezelésében jelentős változásoknak lehettünk tanúi az elmúlt évtizedben. A daganatmegelőző állapotoktól a metasztatizáló bőrtumorok ellátásáig számos hatóanyaggal bővült a terápiás paletta. Új kezelési eljárások jelentek meg és néhány módszer jelentős inkrementális innováción ment keresztül. A változások szinte az összes bőrből kiinduló tumor típust érintik, a leggyakrabban előforduló keratinocita eredetű bőrdaganatoktól a melanoma malignumon (MM) át a ritka Merkel sejtes karcinómáig (MCC).

Az elektrokemoterápia (ECT) primer és metasztatikus szolid tumorok helyi kezelésére alkalmas eljárás. Az beavatkozás során elektródák segítségével a daganat elektromos mezőbe kerül és cytostatikus szer (bleomicin) áramlik be a sejtmembránon keresztül a sejtbe. Az ECT a mitotikusan aktív sejteket célozza meg. Szelektíven elpusztítja a daganatsejteket és a tumor vérellátását biztosító erek endotél sejtjeit, miközben a környező szöveteket megkíméli. Az ECT-nek non-termális tumor ablatív, vérzéscsillapító és antiangiogén hatása van. A kalcium-elektroporáció (Ca-EP) során kalcium intratumorális beadása történik, melyet elektromos impulzusok követnek. A Ca-EP tulajdonságaiban nagyon hasonló az ECT-hez, így a kalcium felválthatja a bleomicint az elektroporációs kezelése során.

A fotodinámiás terápia (PDT) szuperficiális bazálsejtes karcinóma (BCC), Bowen-kór és aktinikus keratózis (AK) kezelésére alkalmas eljárás. A módszer lényege, hogy a kezelendő bőrfelületre felvitt fényérzékenyítő anyag metabolitjából fény hatására reaktív oxigénradikálok szabadulnak fel, melyek szelektíven a tumorsejtek pusztulásához vezetnek. Az eljárás mesterséges fényforrással vagy a napfény alkalmazásával végezhető. Az előbbi a konvencionális fotodinámiás terápia (k-PDT), míg az utóbbi a daylight fotodinámiás terápia (d-PDT). A d-PDT előnye, hogy ugyanolyan hatékony, mint a k-PDT, ugyanakkor nem vagy lényegesen kevesebb fájdalommal jár és nagyobb bőrfelület egyidejű kezelésére alkalmas.

Az ECT és a PDT alkalmazása a bőrdaganatok kezelésében évtizedekkel ezelőtt elkezdődött, és jelentős inkrementális innováción ment keresztül, amely ma is tart. Magyarországon mindkét módszert először a Szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán vezettük be (PDT: 2003, ECT: 2007) és napjainkban a rutin dermato-onkológiai ellátás részét képezik. Ezen értekezés két innovatív módszerrel - kalcium-elektroporáció és napfénnel végzett fotodinámiás terápia - végzett tudományos munkát mutatja be.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Kálcium-elektroporáció alkalmazása kután metasztázisok kezelésében

Elsődleges célkitűzésünk volt a bleomicin alapú ECT és a Ca-EP hatásosságának összehasonlítása rosszindulatú daganatok bőr áttéteinek kezelésében.

Másodlagos célkitűzésünk a Ca-EP és a bleomicin alapú ECT nemkívánt hatásainak feltérképezése volt.

2.2. Daylight fotodinámiás terápia alkalmazása aktinikus keratózisok kezelésében

Munkánk elsődleges célkitűzése a természetes napfénnel végzett fotodinámiás terápia hatásosságának megerősítése volt aktinikus keratózisok kezelésében a helyi éghajlati viszonyok között.

Másodlagos célkitűzésünk volt a d-PDT biztonságosságának és tolerálhatóságának tanulmányozása, különös tekintettel a kezelés során jelentkező fájdalomra.

Harmadlagos célkitűzésünk a d-PDT bevezetése volt a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán egy olyan kezelési protokoll alapján, mely optimális a helyi éghajlati viszonyok tekintetében.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Kálcium-elektroporáció alkalmazása kután metasztázisok kezelésében

3.1.1. A klinikai vizsgálat felépítése

A vizsgálati protokollt az Egészségügyi Nyilvántartási és Oktatási Központ 2016. május 3-án engedélyezte és bejegyezte (032104/2016/OTIG). Klinikai vizsgálatunkat a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján végeztük a Szegedi Tudományegyetem Humán Orvosbiológiai Intézményi és Regionális Kutatásetikai Bizottságának engedélyével (clinicaltrials.gov szám: NCT03628417, bejegyzés dátuma: 2016. május 23; engedélyszám: 3806; iktatószám: 98/2016-SZTE; protokoll: ECT-KALCIUM-001).

3.1.2. Betegek és módszerek

A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akiknek legalább egy elektroporációra alkalmas 0,5-3 cm átmérőjű, szövettanilag igazolt kután vagy szubkutan metasztázisuk volt. A bevonási kritériumok a következők voltak: 18 év feletti életkor, ECOG státusz ≤ 2 , várható élettartam

több mint 3 hónap, vérlemezke szám ≥ 50 milliárd/L, INR érték $< 1,5$ és több mint 2 hetes kezelésmentes időszak. Onkológiai kezelések (endokrinológiai, molekulárisan célzott, egyéb lokalizációban sugárterápia) engedélyezve voltak. Amennyiben az alkalmazott vinorelbin, capecitabin, paclitaxel kezelések alatt a cután metasztázisok regressziója nem következett be, azok folytathatóak voltak. Kizárási kritérium volt, amennyiben korábban súlyos allergiás reakció fordult elő bleomicinnel, illetve ha korábban $200\ 000$ egység/ m^2 feletti bleomicin adásában részesült a beteg. Terhesség, szoptatás, kezeletlen koagulációs zavarok szintén kizárási okoknak minősültek. A korábban besugárzott bőrmetasztázisokat és az egyidejű kezeléseket rögzítettük. A beavatkozás onkológiai javaslat alapján történt.

A klinikai vizsgálatba a betegenként bevont maximum 10 db, kután vagy szubkután metasztázisból 1-6 db került 1:1 arányban randomizálásra a két kezelési kar egyikébe (Ca-EP, bleomicin alapú ECT). A fennmaradó áttétek (7-10 db) kezelése ismert volt, ezekből biopsziát terveztünk a klinikai válasz értékelése nélkül. A metasztázisok randomizálása az nQuery Adviser 7.0 számítógépes program segítségével történt. A randomizációért és a kettős-vak vizsgálatért független klinikai farmakológus felelt, aki előkészítette és felcímkézte az átlátszó vizsgálati készítményt tartalmazó fecskendőket a számozott metasztázisoknak megfelelően. A randomizációs kód feltörésére 6 hónappal a kezelést követően került sor.

Az alkalmazott készítmények koncentrációja 220 mmol/l (9 mg/ml) volt kalcium-klorid (preklinikai vizsgálatok adatai alapján) esetében és 1000 NE/ml a bleomicin használata során (ESOPE). A daganat térfogatát a következő képlet alapján határoztuk meg: $ab^2/6$ („a”= a legnagyobb átmérő, „b”=„a”-ra merőleges legnagyobb átmérő). A tumorba injektálandó gyógyszer mennyiségét a daganat térfogata alapján határoztuk meg (tumor $< 0,5$ cm^3 – 1 ml/ cm^3 , tumor $> 0,5$ cm^3 – $0,5$ ml/ cm^3). Az elektromos impulzusokat Cliniporator készülékkel (IGEA, Carpy, Olaszország) adtuk le az ESOPE irányelv alapján. A daganat lokalizációjának és méretének megfelelően lineáris (8 impulzus 400 V és 1000 V/cm, $0,1$ ms időtartam, 5 kHz frekvencia) illetve hexagonális tüelettrodákat (4 impulzus 730 V és 910 V/cm, $0,1$ ms időtartam, 5 kHz frekvencia) alkalmaztunk. A beavatkozásokra helyi vagy általános anesztéziában került sor.

3.1.3. A kezelési eredmények és a mellékhatások értékelése

A klinikai vizsgálat 12 hónapig tartott. A tumorválaszt minden egyes kontroll alkalmával (1-7, 15, 30, 60, 90, 180 és 360 nappal a kezelés után) a WHO RECIST 1.1. kritériumok alapján értékeltük és fotodokumentációt készítettünk. Az életminőséget (Quality of life, QOL) betegeink a kezelés előtt és után értékelték (0-100%). A fájdalom mérésére numerikus skálát

(numeric rating scale, NRS) alkalmaztuk (0–10 pont: 0 = fájdalomtalan, 1–3 = enyhe, 4–6 = közepes, 7–10 = kifejezett fájdalom). A lehetséges nemkívánatos hatások rögzítése a CTCA 4.0 verzió alapján történt. Szövetteni mintavételre a kezelés előtt és/vagy 7 nappal később a 6-nál több (6-10) áttéttel rendelkező betegeknél került sor. Hat hónappal a beavatkozás után, a randomizációs kód feltörését követően, mind a kálciummal mind a bleomicinnel kezelt léziókból szövetteni mintavétel történt, melyet klinikánk hisztopatológusai elemeztek (daganatszövet mennyisége, gyulladás, fibrózis, nekrozis).

3.1.4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket IBM SPSS, v24, szoftver és R statisztikai program segítségével végeztük. Az objektív tumorválaszt (OR) Fisher-féle egzakt teszttel értékeltük 6 hónappal a kezelés után. A klinikai vizsgálatban a minta nagyságát (tumorok száma) non-inferiority teszttel határoztuk meg, melynek alapján legalább 28 értékelhető daganatra volt szükség 0,05-ös szignifikancia szinttel számolva és a próba erejét 80%-nak véve. A két kezelési kar közötti eltérés értékelésére 20%-os non-inferiority határt alkalmaztunk.

3.2. Daylight fotodinámiás terápia alkalmazása aktinikus keratózisok kezelésében

3.2.1. A klinikai vizsgálatok felépítése

Klinikai vizsgálatunkat a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján végeztük a Szegedi Tudományegyetem Humán Orvosbiológiai Intézményi és Regionális Kutatásetikai Bizottságának engedélyével (protokollszám: PDT-DLIGHT; regisztrációs dátum: 2014.11.04; regisztrációs szám: 137/2014). Összesen három klinikai vizsgálatot végeztünk d- PDT-vel (PDT-DLIGHT-001, -002, -003). A bevonási és a kizárási kritériumok, valamint a kezelés eredményeinek és nemkívánt hatásainak értékelése hasonlóan történt mindhárom vizsgálatban. A kezelési protokoll a négy lépésben megegyezett. Különbség az egyes vizsgálatok között a fényérzékenyítő anyag inkubációs idejében és a természetes napfényen történő kezelés időtartamában volt. A nemzetközi és európai protokoll által javasolt kezelési paramétereket lépésről lépésre változtatva optimalizáltuk a kezelési protokollt a helyi éghajlati viszonyokhoz (Wiegell *et al.* JEADV, 2012; Morton *et al.* JEADV, 2015).

3.2.2. Betegek és módszerek

A vizsgálatba történő bevonási kritériumok a 18 év feletti életkor, a fej-nyak tájra lokalizálódó, 6 mm-t meghaladó méretű AK voltak. Klinikai vizsgálataink során elsősorban olyan betegeket választottunk be, akiknek egyetlen AK-juk volt. Multiplex AK esetén target léziót jelöltünk ki,

melyet a klinikai vizsgálat során a hatásosság és a mellékhatások tekintetében követtünk. Az AK diagnózisát a klinikai és a dermatoszkópos kép alapján állítottuk fel. Szövetteni verifikáció csak szelektált esetekben történt. Kizárási kritérium volt a vizsgálatot megelőző hat hétben a kezelendő bőrterületen alkalmazott egyéb beavatkozás (krioterápia, helyi gyógyszeres kezelés, sebészi vagy lézerkezelés, sugárterápia), valamint a fényérzékenyítő anyaggal szembeni túlérzékenység. A betegek részletes felvilágosítást követően, a beleegyező nyilatkozat aláírásával erősítették meg a vizsgálatban való részvételi szándékukat. A természetes napfényel történő fotodinámiás kezelést négy lépésben végeztük. A kezelendő bőrterületet a nemzetközi protokoll alapján készítettük elő (Wiegell *et al.* JEADV, 2012; Morton *et al.* JEADV, 2015). A kezelendő bőrterületről a hiperkeratózist Volkman-kanállal eltávolítottuk, majd magas faktorszámú fényvédőt vittünk fel a lézióra és a környező bőrterületre. Fényérzékenyítőként 10%-os 5-aminolevulinsav (ALA) tartalmú magisztrális krém használtunk okklúzió nélkül a kezelendő bőrterületen és 5 mm-es környezetében.

A fényerősség mérésére a PDT-DLIGH-002 és 003 vizsgálatok során a Vector H410 dozimétert (Scientech Inc. Boulder, CO, USA) alkalmaztuk. A vizsgálatok során a következő képletet használtuk a kezelési dózis, a fényerősség és a kezelési idő tekintetében: dózis (J/cm²) = [fényerősség (mW/cm²) × kezelési idő (min) × 0,6] / 10. A d-PDT-t esős időben elhalasztottuk.

3.2.3. A kezelési eredmények és a mellékhatások értékelése

A klinikai választ a klinikai és a dermatoszkópos kép segítségével értékeltük a kezelést követően 6 héttel. Komplet remisszióknak (CR) tekintettük, ha a tumor teljesen regrediált, míg parciális remisszióról (PR) akkor beszéltünk, ha legalább egyharmad része regrediált a lézióknak. Stabil betegség (SD) fennállásáról akkor beszéltünk, ha a lézió kevesebb, mint egyharmad része regrediált, míg progresszív betegségnek (PD) tekintettük, ha a kezelést követően 6 héttel az eredeti lézió növekedését láttunk. Vizsgálataink során a klinikai választ befolyásoló egyéni tényezőket nem vizsgáltuk és a kezelési dózisokkal való összefüggést statisztikailag nem elemeztük. A nemkívánt hatásokat súlyosság szerint (0–4 pont: 0 = nincs, 1 = enyhe, 2 = közepes, 3 = súlyos, 4 = nagyon súlyos) a kezelés után 6 hét elteltével, illetve panasz jelentkezése esetén értékeltük a CTCA 4.0-ás verzió segítségével. A kezelés során fellépő fájdalmat vizuális analóg skálán (VAS, 0–10 pont: 0 = fájdalommentesség, 10 = elviselhetetlen fájdalom) mértük.

3.2.4. Statisztikai analízis

A d-PDT-vel, illetve a korábban klinikánkon k-PDT-vel végzett vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása és statisztikai elemzése az IBM SPSS 26 szoftverrel (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) történt. Az adatok egymintás Shapiro–Wilk-próba alapján nem bizonyultak normális eloszlásúnak. A PDT hatásosságának elemzéséhez khi-négyzet-próbát, míg a fájdalomértékek összehasonlításához a Kruskal–Wallis-próbát használtuk. A páronkénti összehasonlításokat a Dunn-féle post-hoc teszttel végeztük. A komplett remissziók arányainak összehasonlítása a szignifikáns khi-négyzet-próbát követően Benjamini–Hochberg-korrekcióval történt. Öt százalékos szignifikancia szintet alkalmaztuk.

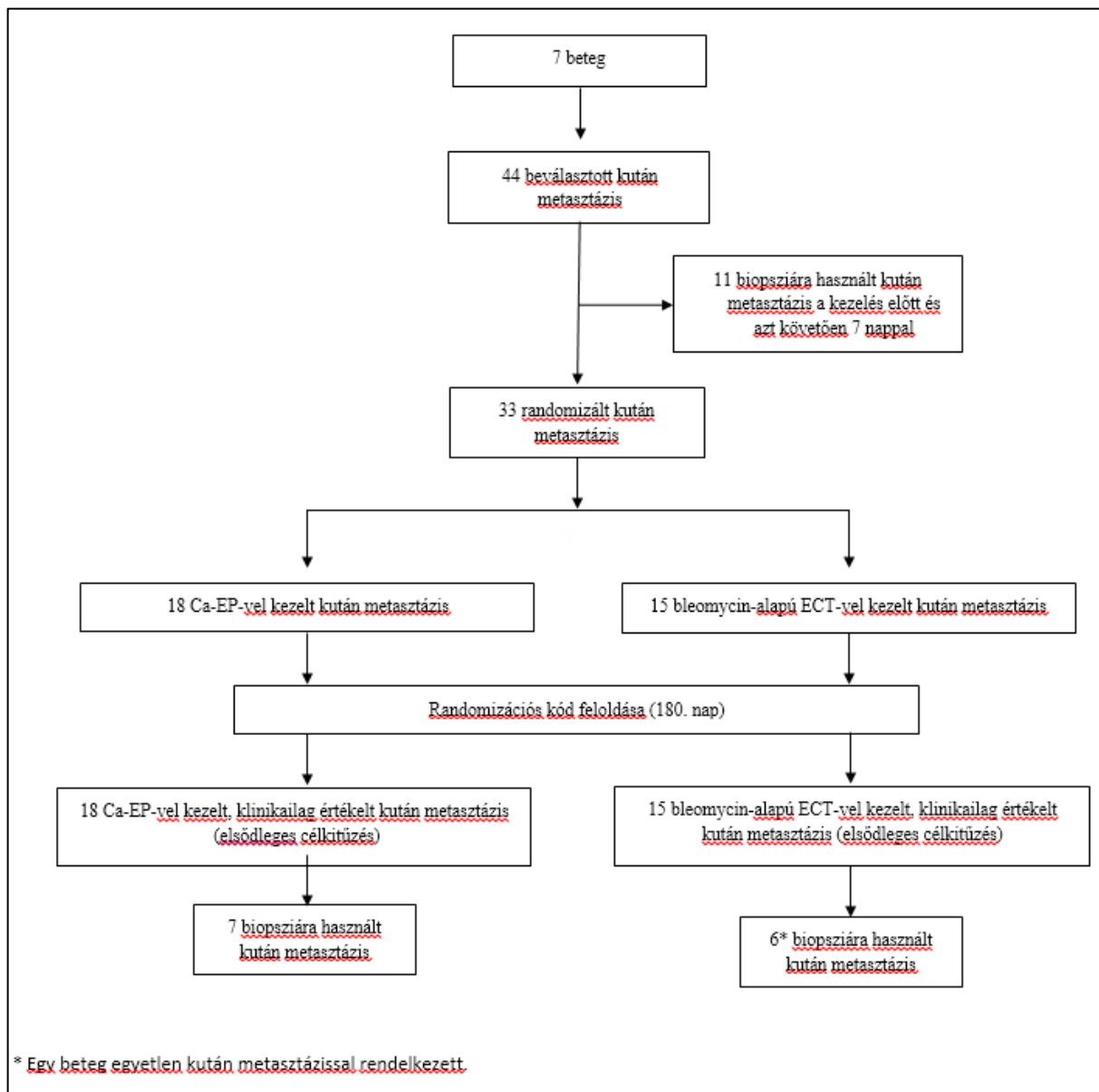
4. EREDMÉNYEK

4.1. A kalcium-elektroporáció hatásosságának igazolása kután áttétekben

4.1.1. A klinikai válasz értékelése

Klinikánkon kettős vak, randomizált kontrollált vizsgálatot végeztünk a Ca-EP és a bleomicin alapú ECT hatásosságának összehasonlítására bőr metasztázisokban (ClinicalTrials.gov: NCT03628417). Hét beteg (5 nő, 2 férfi), összesen 44 kután metasztázisa (34 melanoma malignum, 10 mamma karcinoma) került bevonásra a klinikai vizsgálatba 2016 októbere és 2018 júniusa között (1. ábra).

Hat melanomával kezelt betegnél az alsó végtagon elhelyezkedő kután metasztázisokat, míg egynél a törzsre lokalizált emlőrák áttéteket kezeltük. A betegek medián életkora 73 év volt (interkvartilis tartomány: IQR = 21). A 44 áttétből 33-at randomizáltunk a két kezelési karba és értékeltük azok klinikai válaszát, míg 11 lézióból szövettani mintát vettünk. A randomizált metasztázisok közül 18-at Ca-EP-vel (15 MM, 3 emlőrák), 15-öt pedig bleomicin alapú ECT-vel kezeltünk (12 MM, 3 emlőrák). A 33 randomizált kután metasztázis közül 6 (18%) korábban besugárzott területen helyezkedett el (2 léziót Ca-EP-val, 4 léziót bleomicin alapú ECT-vel kezeltünk). A 33 klinikai válasz alapján értékelt metasztázis legnagyobb átmérőjének medián értéke 7 mm (IQR = 5) volt. A medián befecskendezett dózis a Ca-EP-nél 0,0855 ml (IQR = 0,1924), míg a bleomicin alapú ECT esetében 0,132 ml (IQR = 0,27) volt. A beavatkozások közül négy helyi, három általános érzéstelenítésben történt. Az EP során hexagonális tüelettrodát 21 (63,6%), míg lineárist 12 (36,4%) metasztázisnál használtunk. Ca-EP során a 18 kezelt lézióból 11-nél hexagonális (61,1%), 7-nél (38,9%) lineáris elektrodát, míg a 15 bleomicin alapú ECT-vel kezelt lézióból 10-nél hexagonális (66,7%), 5-nél lineáris elektrodát alkalmaztunk (33,3%) (1. táblázat).



1. ábra. A klinikai vizsgálat felépítésének vázlatos ábrázolása.

Ca-EP során az OR értéke 33% (CR = 22%; PR = 11%), a bleomicin alapú ECT-nél 53% volt (CR = 40%; PR = 13%) (1. táblázat). Szignifikáns különbség nem mutatkozott sem az OR ($p = 0,30$), sem a CR ($p = 0,45$) tekintetében a két kar között. 6 hónap elteltével a kalciummal kezelt metasztázisok 33%-a (18-ből 6), a bleomicinnel kezelték 13%-a (2/15) progrediált. A két kezelési kar eredményei közötti különbség kétoldalú 95%-os CI értéke -13,3–53,3% volt. A korábban irradiált területen elhelyezkedő léziók klinikai válaszában szignifikáns különbség nem mutatkozott ($p = 0,37$). A kezelés előtt és 7 nappal utána 11 biopsziát végeztünk. A kezelés után 6 hónappal vett 13 szövettani mintából 6 esetben (Ca-EP: 3, bleomicin alapú ECT: 3) klinikailag CR mutatkozott. A 6-ból 5 esetben tumorsejtek nem voltak kimutathatóak, így a CR-t hisztológiai vizsgálattal is alá tudtuk támasztani (Ca-EP: 3, bleomicin alapú ECT: 2).

	Klinikai vizsgálatunk	2018-as vizsgálat	Összesen	Klinikai vizsgálatunk	2018-as vizsgálat	Összesen
Tumor méret						
A legnagyobb átmérő medián értéke, mm	6,5 (5-30)	9,5 (5-18)		7 (5-25)	11 (4-25)	
Tumor típus						
Melanoma malignum	15	1	16	12	1	13
Emlő cc.	3	17	20	3	18	21
Korábban irradiált léziók száma, n	2	8	10	4	7	11
Lokalizáció						
Alsó végtag	15	4	19	12	4	16
Törzs	3	14	17	0	15	15
Felső végtag	0	0	0	3	0	3
Kezelés						
Medián dózis, ml	0,085 (0,042-3,14)	0,24 (0,03-1,21)		0,132 (0,065-0,475)	0,21 (0,03-0,55)	
Medián leadott áramerősség, A	3,85 (1,4-9)	3,4 (0,9-8,2)		4 (1,4-6,5)	2,8 (1-9,6)	
~lineáris tülelektrodákkal, A	4 (2,25-9)	3,4 (0,9-8,3)		5,05 (4-6,1)	2,8 (1-9,6)	
~hexagonális elektrodákkal, A	2,5 (1,4-4,2)	NA		2,75 (1,4-3,6)	NA	
Applikációk medián értéke, n	1 (1-6)	3 (1-7)		1 (1-3)	3 (1-7)	
Elektrodák						
Lineáris	39% (7)	100% (18)		33% (5)	100% (19)	
CR lineáris elektrodákkal	14% (1)	66% (12)		0	68% (13)	
Hexagonális	61% (11)	0		67% (10)	0	
CR hexagonális elektrodákkal	27% (3)	NA		60% (6)	NA	
Klinikai válasz						
Komplett regresszió, n	4	12	44,44% (16)	6	13	55,88% (19)
Részleges regresszió, n	2	1	8,33% (3)	2	3	14,7% (5)
Stabil betegség, n	6	3	25% (9)	5	0	14,7% (5)
Progresszív betegség, n	6	2	22,22% (8)	2	3	14,7% (5)
Mellékhatások						
Fekélyképződés, n	2	7	25% (9)	3	13	47,05% (16)
Viszketés, n	0	1	2,77% (1)	0	5	14,7% (5)
Hiperpigmentáció, n	2	0	5,55% (2)	6	5	32,35% (11)
Váladákozás, n	0	2	5,55% (2)	0	2	5,88% (2)

1. táblázat. Klinikai vizsgálatunk eredményei és azok összehasonlítása a Falk és munkatársai által végzett fázis II-es, randomizált, kettős vak vizsgálattal (Falk és mtsai., Acta Oncol. 2018).

4.1.2. A kezelés fizikai paramétereinek összegzése

A tumorválaszt és az elektróda típusát tekintve különbségeket figyeltünk meg a két kezelési kar között, mely a kis elemszám miatt statisztikailag nem volt szignifikáns. Az OR értékek Ca-EP során magasabbak voltak a lineáris elektrodákkal (42,8%, 3/7), mint a hexagonálisokkal (27,3%, 3/11) ($p = 0,63$). A progrediáló (PD) daganatok 45,45%-a (5/11) hexagonális, 14,29%-a (1/7) lineáris elektrodákkal volt kezelve ($p = 0,32$). Bleomicin alapú ECT-nél ellenkező tendencia mutatkozott. Az OR-t mutató lézióknál 70%-ban (7/10) hexagonális, míg 20%-ban (1/5) lineáris elektrodákat alkalmaztunk ($p = 0,12$). A PD kategóriába sorolt daganatok 10%-át

(1/10) hexagonális és 20%-át (1/5) lineáris elektródákkal kezeltük ($p = 1$). Nem volt szignifikáns eltérés a leadott áramerősségben sem a két kezelési kar között ($p = 0,956$), sem a korábban irradiált és nem besugárzott területen kezelt áttétek esetében ($p = 0,911$).

4.1.3. A kezelés során tapasztalt nemkívánt hatások

Súlyos nemkívánatos eseményeket nem észleltünk. A CTCA 4.0 kritérium rendszer alapján I-s súlyosságú mellékhatások, mint a fekélyképződés és a hiperpigmentáció Ca-EP után 2-2 áttét (2/18, 11%) esetében mutatkoztak. Bleomicin alapú ECT-t követően fekélyképződés a kezelt elváltozások 20%-ában (3/15) és hiperpigmentáció 40%-ban (6/15) jelentkezett. A kezelés előtt mért fájdalom NRS pontszámának medián értéke 2 volt (IQR = 2). Közvetlenül a kezelés után mért medián NRS érték 2 volt (IQR = 9). 3 beteg nem számolt be fájdalomról (NRS: 0), 1 fő enyhe (NRS: 1–3), míg 1 fő mérsékelt fokú fájdalmat jelzett (NRS: 4–6). Két, több mint 6 kután metasztázissal rendelkező, biopszián átesett beteg súlyos fájdalomról számolt be (NRS: 9–10). A 6 hónapos medián NRS pontszám értéke 2 (IQR = 4) volt, Ca-EP-vel átlagosan 2,5 ($\sigma = 3,2016$), míg ECT-vel 4,5 ($\sigma = 2,2913$). 6 hónappal a kezelés után mért QOL értékek megegyeztek, vagy emelkedtek a kiindulási értékhez képest 70-ről (IQR = 10) 80%-ra (IQR = 10). 3 beteg nem tapasztalt változást az életminőségében a kezelést követő 6 hónap során.

4.1.4. Utánkövetési adatok

Az átlagos utánkövetési idő a 6 betegnél 29 hónap volt (szórás: = 6,8232). Egy beteg a kezelés után 11 (másik ismert primer tumor progressziója), egy beteg 26 (combnyaktörés) és egy beteg 27 hónappal (MM progresszió) a kezelést követően elhunyt. Az utánkövetési időszakban a CR-t mutató léziók egyike sem újult ki.

4.2. Daylight fotodinámiás terápia alkalmazása aktinikus keratózisok kezelésében

4.2.1. A kezelési eredmények és a mellékhatások értékelése

A PDT-DLIGHT-001-es vizsgálat során a nemzetközi protokoll alapján a fényérzékenyítő anyagot (10%-os ALA magisztrális krém) a kezelendő bőrterületen okklúzió nélkül inkubáltuk 30 percig. Ezt követően betegeink 90 percig a szabadban napfénynek voltak kitéve. Összesen 63 beteg (33 férfi, 30 nő) grade I-es AK-át kezeltük a fej-nyak régióban (arc, fejtető, homlok, orr). A betegek átlagos életkora 75,37 év (49–92 év) volt. Egy órával a kezelést megelőzően a kültéren mért átlagos hőmérséklet 25,63°C (12–32°C) volt. Felhős (1–13°C), részben napos (10–25°C) és napos (17–31°C) időjárási feltételek mellett végeztük a terápiát.

	PDT-DLIGHT			k-PDT
	001	002	003	
Betegek száma (n)	63	30	73	22
Nem (férfi:nő) (n)	33:30	16: 14	47: 26	11 F: 11 N
Átlagos életkor (év)	75,37 (49–92)	77,90 (41–97)	74,64 (51–92)	75,86 (62-92)
Fényérzékenyítő anyag	10%-os ALA			20%-os ALA
Inkubációs idő beltéren (min)	30	120	120	240
Kezelési idő a szabadban (min)	90	30	10,42 (2-60)	12 min/mező
Mért fényerősség (mW/cm ²)	NA	48,63 (7-71)	46,67 (2-92)	NA
Dózis (J/cm ²)	NA	87,5 (12,6-127,8)	19,47 (7,2-54)	37
Parciális Remisszió (PR) aktinikus keratózis % (n)	26,98 (17)	36,66 (11)	15,07 (11)	31,82 (7)
Komplett Remisszió (CR) aktinikus keratózis % (n)	73,01 (46)	63,33 (19)	84,93 (62)	59,09 (13)
Stabil betegség (SD) aktinikus keratózis % (n)	0	0	0	9,09 (2)
Progresszió (PD) aktinikus keratózis % (n)	0	0	0	0
Fájdalom (VAS skála: 0-10)	0,3 (0-5)	2,13 (0-10)	0	6,94 (3-10)
Fájdalomcsillapításra szoruló betegek száma (n)	0	0	0	21

2. táblázat. D-PDT-vel és k-PDT-vel végzett vizsgálatok ban résztvevő betegek, kezelési paraméterek és eredmények. (Gaál és mtsai., Acta Derm Venereol, 2012).

Az AK-ok 73%-a (n = 46) CR-t, 27%-a (n = 17) PR-t mutatott. A kezelés során jelentkező fájdalmat a betegek a VAS skálán 0,3 (0–5) pontra értékelték (2. táblázat). A PDT-DLIGHT-001-es vizsgálat során megfigyeltük, hogy a 90 perc időtartamú kültéri tartózkodás napos és részben napos idő esetén megterhelést jelentett idős betegeink számára. Ezt figyelembe véve további vizsgálatunkban (PDT-DLIGHT-002) a fényérzékenyítő anyag beltéren történő inkubációjának időtartamát növeltük, míg a szabadban töltött kezelési időt lerövidítettük. A fényérzékenyítő krém felvitelét követően 30 helyett 120 percet vártunk, hogy a protoporfirin (Pp) IX-akkumuláció a maximumát megközelíthesse. A betegek az inkubációs idő alatt (9h00-11h00) a klinika épületén belül tartózkodtak, majd 30 percig természetes napfénynek voltak kitéve klinikánk kertjében. A kezelésekre felhős (18–29°C), részben napos (19°C) és napos (25–35 °C) időjárási feltételek mellett került sor.

A PDT-DLIGHT-002-es vizsgálatba 30 beteget (16 férfi, 14 nő) vontunk be, átlagos életkoruk 77,9 év (41–97 év) volt. A kezeléseket megelőzően a doziméterrel (Vector H410) mért fényerősség átlagos értéke 48,63 mW/ cm² (7–71 mW/cm²) volt. A betegek 30 percet töltöttek a szabadban, a kezelési dózis átlagosan 87,5 J/ cm² (12,6–127,8 J/cm²) volt (2. táblázat). A kezelés hatásosságát 6 hét elteltével értékelve az AK-ok 63,33%-ban (n = 19) CR-t, 36,66%-ban (n = 11) PR-t mutattak. A betegek a terápiát jól tolerálták, a kezelés során jelentkező fájdalom átlagos értéke a VAS skálán 2,13 pont (0–10) volt. A fájdalom enyhe volt, spontán megszűnt, és a kezelést egyetlen esetben sem kellett megszakítani. A betegek 33%-a (n = 10)

súlyos erythemát tapasztalt a kezelést követő 24 órában, mely miatt rendelésünkön jelentkeztek. Lokális bőrnugyató kezelés alkalmazása mellett pár nap alatt az erythema enyhült, majd teljesen megszűnt. Ezen betegek kezelése napos időjárási feltételek mellett történt, magasabb dózissal (100 J/cm² felett). Vizsgálatunkban a 15 J/cm² alatti és feletti dózissal kezelt léziók klinikai válasz (CR és PR) tekintetében nem mutattak különbséget. A PDT-DLIGHT-003-as klinikai vizsgálatban a fényerősség mérésére dozimetriát alkalmaztunk. Figyelembe véve a 100 mJ/cm² feletti dózisoknál tapasztalt súlyos erythemát, további vizsgálatunkban alacsonyabb kezelési dózisokat alkalmaztunk. A vizsgálatba 73 beteget (47 férfi, 26 nő) vontunk be, átlagéletkoruk 74,64 év (51–92 év) volt. Az átlagos fényerősség 46,67 mW/cm² (2–92 mW/cm²), a szabadban töltött átlagos kezelési idő 10,42 perc (2–60 perc) volt. A kezeléseket során a betegek átlagosan 19,47 J/cm² (7,2–54 J/cm²) dózisú kezelést kaptak. A kezelés során fájdalom és súlyos erythema nem jelentkezett. A 6 hetes kontrollvizsgálat alkalmával a kezelt AK-ok 85%-a (n = 62) CR, 15%-a (n = 11) PR klinikai választ mutatott.

4.2.2. A konvencionális és daylight fotodinámiás terápia összehasonlítása

A d-PDT-vel és a k-PDT-vel (Gaál és *mtsai.*, Acta Derm Venereol, 2012) szerzett eredményeket összehasonlítottuk. A PDT-DLIGHT-001-es és a PDT-DLIGHT-003-as vizsgálatban alkalmazott protokoll alapján végzett kezeléseket között nem volt szignifikáns különbség a hatásosság tekintetében ($p = 1$). A PDT-DLIGHT-003-as protokoll alapján végzett d-PDT szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult a k-PDT-hez képest ($p = 0,003$, khi-négyzet-próba). A khi-négyzet-próba szignifikáns eltérést mutatott a CR-ek arányai között a négy csoportban ($p = 0,003$). Legnagyobb arányban (84,9%) a PDT-DLIGHT-003-as protokoll vezetett CR-hez. A szignifikáns khi-négyzet-próbát követően a CR arányaira végzett összehasonlítás alapján a PDT-DLIGHT-003-as protokoll (84,9%) és a k-PDT protokoll (59,1%) között szignifikáns a különbség ($p = 0,045$) Benjamini–Hochberg-korrekciónal, a d-PDT javára. Szignifikáns különbség volt a fájdalom értékek között a négy csoportban ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis teszt). A Dunn-féle post-hoc analízis alapján a korábban végzett k-PDT esetén szignifikánsan nagyobb volt a fájdalom ($p < 0,001$), mint a jelenlegi d-PDT-vizsgálatainkban.

4.2.3. A daylight fotodinámiás terápia nemzetközi protokolljának adaptálása

A nemzetközi protokoll lépésről lépésre történő módosításával kidolgoztuk a szegedi d-PDT helyi protokollját és elkészítettünk egy képekkel ellátott tájékoztatót a betegek számára. A d-PDT alkalmazását AK-ok kezelésében bevezettük Klinikánkra a mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Kalcium-elektroporáció alkalmazása után metasztázisok kezelésében

Intézetünkben 2016. október és 2018. június között egy kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztünk a Ca-EP és a bleomicin alapú ECT hatásosságának összehasonlítására bőr metasztázisokon 7 beteg bevonásával. Ez volt a második klinikai vizsgálat, melyben a Ca-EP hatásosságát vizsgálták (Falk és mtsai., Acta Oncol. 2018).

A vizsgálatunkba bevont betegeknél legalább egy, maximum 10 db szövettanilag igazolt, EP-re alkalmas 0,5-3 cm-es kután vagy szubkután metasztázist kezeltünk. A betegek randomizáció után vagy kalciumot vagy bleomicint kaptak intratumoráisan, melyet reverzibilis EP követett. Hat hónappal a kezelés után a klinikai és a szövettani tumorválasz értékelése alapján azt találtuk, hogy a Ca-EP hasonlóan hatásos a tumorok kezelésében a bleomicin alapú ECT-hez viszonyítva, mellékhatás profilja azonban kedvezőbb. A Ca-EP után tapasztalt teljes remissziót elsőként igazoltuk szövettani vizsgálattal. Hét beteg összesen 44 bőr áttétét (34 MM, 10 emlőrák) vontuk be a klinikai vizsgálatba. 11-ből biopsziát vettünk, 33-at randomizáltunk és kezeltünk egy alkalommal. Az OR 33% (6/18) volt a Ca-EP esetében és 53% (8/15) a bleomicin alapú ECT során, 22% (4/18), illetve 40% (6/15) teljes válaszaránnyal. A CR-t mindkét karon szövettani vizsgálattal igazolni tudtuk. Súlyos nemkívánatos eseményeket nem talapsztaltunk. I-es súlyosságú mellékhatások, mint a fekély és a hiperpigmentáció, gyakrabban jelentkezett bleomicin alapú ECT során, mint Ca-EP-t követően. A Ca-EP „non-inferior” volt a bleomicin alapú ECT-hez képest. Eredményeink alapján a Ca-EP hatásos és biztonságos eljárásnak tekinthető a bőrön elhelyezkedő kután metasztázisok kezelésére.

Az első Ca-EP-val végzett dániai klinikai vizsgálatban 7 beteg (6 emlőrák, 1 MM) kután áttéteit kezelték (Falk és mtsai., Acta Oncol. 2018). Az OR tekintetében szignifikáns különbség nem mutatkozott a Ca-EP (OR: 72%, CR: 66%) és az ECT (OR: 84%, CR: 68%) között. A vizsgálatban a Ca-EP „non-inferiornak” bizonyult az ECT-hez képest. Mindkét kezelési karon a vizsgálatunkban tapasztaltakhoz hasonlóan enyhe mellékhatásokat figyeltek meg, mint a kezelt területen jelentkező fekély képződés (1. táblázat). A dán vizsgálatban elért magasabb válaszadási arány a kezelt bőráttek eltérő szövettani típusával, illetve a különböző elektródák használatával magyarázható. Saját vizsgálatunkban főként melanoma metasztázisokat kezeltünk (81,8%, n = 27), míg a dán vizsgálatban a melanoma metasztázisok száma csekély volt (5,4%, n = 2). A mi klinikai vizsgálatunk során 89%-ban (24/27) BRAF vad típusú melanoma metasztázisokat kezeltünk. Egy tanulmány szerint a bleomicin alapú ECT hatásosabbnak bizonyult a BRAFV600E mutációt hordozó melanomák esetében a BRAF vad

típusúakkal összehasonlítva (Rolinsek, Radiol Oncol, 2016). Mindkét klinikai vizsgálatban feltehetőleg ez magyarázhatja a korábbi eredményeknél alacsonyabb válaszadási arányt. A másik különbség a két klinikai vizsgálat között a használt elektródák típusa volt. A mi vizsgálatunkban főleg (63,6%) hexagonális, míg a dán vizsgálatban csak lineáris elektródákat használtak. Ismert, hogy az elektromos tér eloszlása különbözik a lineáris (kisebb átmérőjű) és a hexagonális elektródák között. Emiatt a lineáris elektródáknál a téreloszlás sokkal szimmetrikusabb és kevesebb hideg foltal jár. Bár jelentős eltérést nem észleltünk a kis esetszám miatt, a Ca-EP eredményesebb volt a lineáris elektródákkal ($p = 0,30$). Preklinikai vizsgálatokban Ca-EP során az elektromos mező 0,8-1,0 kV/cm-re való növelésével szignifikánsan csökkent az ATP szint és sejtek életképessége. Ez magyarázhatja a tapasztalt eltérést, mivel az elektromos mező 1000 V/cm volt lineáris és 910 V/cm hexagonális elektródákkal. További vizsgálatokra van szükség a kérdés megválaszolásához.

Vizsgálatunkban mindkét kezelési karban csak I-es súlyosságú nemkívánatos eseményeket észleltünk. Mindkettő (fekélyképződés, hiperpigmentáció) gyakrabban fordult elő bleomicin alapú ECT-t követően (20% és 40%), mint Ca-EP során (mindkettő 11%). Megfigyeléseink hasonlóak voltak a dán vizsgálatához. A Ca-EP során tapasztalt fekélyképződés csak a daganatos régiót érintette, a környező normál bőrt megkímélte. Az első vizsgálatban a Ca-EP-vel kezelt elváltozások egyike sem mutatott hiperpigmentációt, mely a lineáris elektródák kizárólagos használatával magyarázható. Vizsgálatunk limitációihoz tartozik az értékelt metasztatizások alacsony száma és a kezelésekhöz használt elektródák típusai (hexagonális vagy paralell).

A Ca-EP a bleomicin alapú ECT-hez hasonló mellékhatás profillal rendelkezik, azzal a különbséggel, hogy a kemoterápiás szerek hatására kialakuló influenzaszerű tünetek Ca-EP során nem jellemzőek, és a kezelt területen kevésbé jellemző a hiperpigmentáció. Az elektromos impulzusok leadásának időpontjában a kezelt terület alatt lévő izmokban rövid idejű kontrakciók léphetnek fel. Helyi érzéstelenítésnél az izomösszehúzódások kellemetlenek lehetnek. A kezelt területen erythema, ödéma, néhány esetben nekrosis jelentkezhet, amely 6-10 hét alatt gyógyul. Szükség esetén fájdalomcsillapító, illetve felülfertőződések esetén az érvényben lévő irányelveknek megfelelően antibiotikus kezelés javasolt. A bleomicin alapú ECT-vel történő kezeléseknél a leggyakrabban észlelt mellékhatás a beavatkozás után jelentkező fájdalom (10%) és az influenzaszerű tünetek (10%). Mivel az utóbbi a bleomycin miatt alakul ki, Ca-EP során ez nem várható. Grade III-IV-es súlyosságú mellékhatásokat nem tapasztaltunk a vizsgálat során. Hiperpigmentáció bleomicin alapú ECT során az esetek 7%-ában, míg az első két klinikai vizsgálat eredményének összesítését követően Ca-EP-nél 5,55%-ban fordult elő.

5.2. Daylight fotodinámias terápia alkalmazása aktinikus keratózisok kezelésében

Aktinikus keratózisok talaján alakul ki az invazív bőr laphámrákok 60-80%-a. Kezelésük kiemelt jelentőségű, melyben a PDT ígéretes lehetőség. A konvencionális PDT-hez képest a természetes napfényel végzett PDT egy egyszerűsített módszer. K-PDT esetében a fényérzékenyítő anyagot a bőrön 3 órán keresztül okklúzióban, míg d-PDT esetében 30 percig okklúzió nélkül inkubáljuk. A másik lényeges különbség, hogy a gerjesztéshez használt fény d-PDT esetében a napfény, k-PDT esetében mesterséges fényforrásból származik. A d-PDT előnye, hogy lényegesen csekélyebb fájdalommal jár. A d-PDT nemzetközi protokollja azon vizsgálatokon alapul, melyeket Észak-Európában lévő centrumokban végeztek. Mivel a d-PDT kültéren történik és az időjárási körülmények befolyásolják a kezelés kivitelezését, hatásosságát és tolerálhatóságát, ezért szükség van a módszer adaptálására a helyi éghajlati viszonyokhoz.

A k-PDT-vel klinikánkon 2003 óta végzünk kezeléseket rutinszerűen, tapasztalatainkról Gaál és mtsai. számoltak be (*Acta Derm Venereol*, 2012). Jelen munkánk célkitűzése a d-PDT bevezetése volt klinikánkon AK-ok kezelésére. A módszer tekintetében a nemzetközi protokollt tekintettük alapul, melyet eredményeink függvényében lépésről lépésre változtattunk és adaptáltunk a helyi éghajlati viszonyokhoz. Három klinikai vizsgálatot végeztünk d-PDT-vel. Először a nemzetközi protokoll alapján kezdtük el a kezeléseket, majd a tolerálhatóság miatt módosítottuk az időt, amit a pácienseknek beltéren (30-ról 120 percre) és kültéren (90-ről 30 percre) kell eltölteniük. Később bevezettük a dozimetriát a magas kezelési dózisok elkerülése érdekében. A végleges d-PDT protokoll alapján a kezelési dózis 20 J/cm^2 , az átlagos kezelési idő 10 perc körül javasolt. Megállapítottuk, hogy a módosított protokoll alapján elvégzett d-PDT hatásossága AK kezelésében változatlan, ugyanakkor jobban tolerálható betegeink számára. Összehasonlítottuk a d-PDT-vel szerzett eredményeinket a Gaál és mtsai. által végzett k-PDT eredményeivel. A korábbi irodalmi adatokhoz hasonlóan azt találtuk, hogy a d-PDT hasonlóan hatásos, de kevésbé fájdalmas eljárás a k-PDT-hez képest AK-ok kezelésében.

A helyi protokoll alapján a d-PDT első lépése a kezelendő bőrfelületről a hiperkeratózis eltávolítása. Ajánlott magas faktorszámú fényvédő alkalmazása a kezelendő területen és annak környezetében. Ezt követően a 10% ALA-t tartalmazó magisztrális krémet 120 percig inkubáljuk a bőrön okklúzió nélkül, majd a betegeknek meghatározott időtartamig kell kültéren tartózkodniuk. Nyári időszakban körülbelül 10 perces szabadban eltöltött kezelési idő optimális. Az éghajlati viszonyokat figyelembe véve a mi régióinkban a d-PDT elvégzését május és október között javasoljuk végezni. Esős időjárás esetén, illetve ha a külső hőmérséklet $10 \text{ }^\circ\text{C}$ alatt vagy $35 \text{ }^\circ\text{C}$ felett van, a kezelést el kell halasztani. A kidolgozott protokoll alapján a d-PDT-módszert bevezettük klinikánkon a dermato-onkológiai gyakorlatba.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Az ECT és a PDT alkalmazása a bőrdaganatok kezelésében jelentős inkrementális innováción ment keresztül az elmúlt évtizedben. Két példa erre a kalcium-elektroporáció és a természetes napfénnel történő fotodinámiás terápia. A jelen tudományos munka eredményei és az új megállapításaink alapján mindkét módszer ígéretes kezelési lehetőség a dermato-onkológiában.

6.1. Kalcium-elektroporáció alkalmazása után metasztázisok kezelésében

1. A Ca-EP-val a bleomicin alapú ECT-hez hasonló hatásosságot értünk el a tumorok eradikációjában az ECT-nél jobb mellékhatás profillal. Eredményeink megerősítették az első Ca-EP-vel végzett klinikai vizsgálat eredményeit, mely alapján a Ca-EP „non-inferior” a bleomicin alapú ECT-hez képest.
2. A Ca-EP után tapasztalt teljes remissziót elsőként igazoltuk szövettani vizsgálattal.
3. A világszerte növekvő daganatos megbetegedések számát tekintve a Ca-EP egy új, hatásos, biztonságos és költséghatékony kezelési eljárás lehet a bőrön elhelyezkedő daganatok kezelésében, különösen olyan betegeknél, akiknél a kemoterápiás szerek adása kontraindikált.

6.2. Természetes napfénnel végzett fotodinámiás terápia alkalmazása aktinikus keratózisok kezelésében

1. Megállapítottuk, hogy a természetes napfénnel végzett fotodinámiás terápia a helyi éghajlati viszonyok között hatásos aktinikus keratózisok kezelésében.
2. A természetes napfénnel végzett fotodinámiás terápia aktinikus keratózisok kezelésében biztonságos és jól tolerálható és kevesebb fájdalommal jár, mint a konvencionális PDT. A d-PDT tolerálhatóságát és biztonságosságát a betegek kültéren eltöltött idejének csökkentésével és dozimetria bevezetésével javítottuk.
3. A napfénnel végzett fotodinámiás kezelést sikerrel adaptáltuk és alkalmazzuk klinikánkon a mindennapi gyakorlatban aktinikus keratózisok kezelésében.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet kifejezni **Kemény Lajos Professor Úrnak** a tudományos pályafutásom Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán történő elindításáért.

Külön köszönettel tartozok témavezetőimnek, **dr. Kis Erika** és **dr. Baltás Eszter** egyetemi docenseknek a tudományos munkám irányításáért, valamint az elmúlt években nyújtott segítségükért és támogatásukért.

Hálás vagyok **Julie Gehl Professor Asszonynak** (Herlev Kórház, Dánia) a közös együttműködés megvalósulásáért.

Köszönetet szeretnék mondani **dr. Korom Irma** főorvosnőnek, **dr. Varga Erika** adjunktusnőnek és **dr. Németh István Balázs** egyetemi docensnek a szövettani elemzések során nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom **dr. Rátkai Sándor** gyógyszerész és **Ignác Ferenc** fizikus kollégáknak (Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék) a kutatás technikai hátterének biztosításáért, valamint **Viharosné Dósa-Rác Évának** és **dr. Ráosi Ferenc adjunktus úrnak** (Orvosi Fizikai és Informatikai Tanszék) a statisztikai elemzések elvégzésében nyújtott segítségükért.

Szeretném megköszönni a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika **munkatársainak és szakdolgozóinak a segítségét**, valamint a **betegek** klinikai vizsgálatban történő részvételét. Végezetül szeretném megköszönni **Családomnak** a tanulmányaim során tanúsított hatalmas türelmét, bátorítását és támogatását.

PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

- I. **Ágoston D**, Baltás E, Ócsai H, Rátkai S, Lázár PGy, Korom I, Varga E, Németh IB, Viharosné Dósa-Rácz É, Gehl J, Oláh J, Kemény L, Kis EG. Evaluation of calcium electroporation for the treatment of cutaneous metastases: A double blinded randomised controlled phase II trial. *Cancers*. 2020; 12: 179. **IF: 6.639**
- II. **Ágoston D**, Hánis Cs, Ócsai H, Csányi I, Varga E, Korom I., Németh I, Kis E, Kemény L, Oláh J, Baltás E. A Merkel sejtes karcinóma multimodális kezelési lehetőségei. *Bőrgyógy Vener Szle*. 2022; 98: 240-246.
- III. **Ágoston D**, Ócsai H, Ignác F, Viharosné Dósa-Rácz É, Rárosi F, Oláh J, Kemény L, Baltás E. Új eljárás a nem melanoma típusú bőrdaganatok kezelésében: "daylight" fotodinámiás terápia. *Orv Hetil*. 2022; 163:36. **IF: 0.707**

A tézishez közvetlenül kapcsolódó eredeti közlemények összesített impakt faktora: 7,346

Egyéb közlemények:

- I. Kis E, Baltás E, Ócsai H, Csányi I, Otlakán A, Lázár Gy, Vass G, **Ágoston D**, Rózsa P, Bottyán K, Dalmády Sz, Nagy A, Tóth-Molnár E, Oláh J. Az elektrokemoterápia mérföldkövei. *Bőrgyógy Vener Szle*. 2023; 99: 116–120.
- II. Rózsa P, **Ágoston D**, Szederkényi E, Ócsai H, Baltás E, Vass G, Kemény L, Oláh J, Kis E. Immunszupprimált betegek multiplex bőrdaganatainak elektrokemoterápiás kezelése. *Orv Hetil*. 2023;164: 1462–1468.