

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

**A melanoma korai felismerése és az acrolentiginosus melanoma:
evidenciák Közép-Kelet Európából**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Csányi Ildikó
Témavezető: Dr. Baltás Eszter Laura, Ph.D.

Szeged
2026

KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények (összesített impakt faktor: 6.515):

- I Csányi, N Houshmand, M Szűcs, H Ócsai, L Kemény, J Oláh, E Baltás. Acral lentiginous melanoma: a single-center retrospective review of four decades in East-Central Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):2004-2010. **D1, IF: 6.166**
- I Petrovski, I Csányi, M Szűcs, H Ócsai, N Houshmand, L Kemény, J Oláh, E Baltás. Factors influencing early detection of malignant melanoma. Orvosi Hetilap. 2016;157(51):2028-2033. **Q4, IF: 0.349**

Egyéb közlemények (összesített impakt faktor: 17.4*):

- NK Kovács, ÁÁ Balogh, I Csányi, M Manczinger, AT Fülöp, L Asztalos, J Dombi, G Weszelovszky, R Gyulai, L Kemény, E Baltás. Image-based education enhances public accuracy in identifying concerning pigmented skin lesions. [submitted for publication]
- BT Papp, K Toplenszky, H Ócsai, I Csányi, L Kemény, R Gyulai, J Oláh, E Baltás. Ten Years of Euromelanoma in Hungary: Nationwide Trends and Risk Factors for Skin Cancer in Central–Eastern Europe. Cancers. 2025;17(23):3749. **Q1, IF: 4.4***
- B Nagy, N Kovács, K Ónodi, I Csányi, H Ócsai, J Oláh, L Kemény, R Gyulai, E Baltás. Skin-directed therapies in early-stage mycosis fungoides. Bőrgyógyász Venerol Szle. 2025;101(5):261-267.
- P Rózsa, BT Papp, E Szederkény, G Vass, Cs Hánis, I Csányi, H Ócsai, E Baltás, J Oláh, L Kemény, R Gyulai, E Kis. Electrochemotherapy for multiple nonmelanoma skin tumors in immunosuppressed patients: a prospective cohort analysis. J Dermatol Ther. 2025. **Q1, IF: 3.4***
- P Rózsa, I Csányi, G Vass, E Varga, IB Németh, I Korom, H Ócsai, E Baltás, J Oláh, R Gyulai, E Kis. Electrochemotherapy, as a novel therapeutic approach in the management of lentigo maligna, lentigo maligna melanoma and acral lentiginous melanoma. J Dermatol Treat. 2025;36(1):2495096. **Q1, IF: 3.9***
- E Tóth-Molnár, A Vass, N Polgár, SzA Sándor, D Ágoston, P Rózsa, I Csányi, H Ócsai, E Baltás, J Oláh, E, Kis. The role of electrochemotherapy in the treatment of locally advanced or recurrent eyelid-periocular basal cell carcinoma: Long-term results. Int J Dermatol. 2025;64(1):111-118. **Q1, IF: 3.3***
- H Ócsai, E Baltás, I Csányi, R Gyulai, J Oláh. Az onkológiában alkalmazott immun- és target terápiák leggyakoribb dermatológiai mellékhatásai. Orvos Továbbképző Szemle. 2024;31(11).
- B Pósfai, M Szentkereszt, F Sánta, Z Bajory, A Simon, Zs Kozéki, I Csányi, M Akgul, L Kuthi. Penile melanoma: a pathological report of two cases. Diagn Pathol. 2023; 18:117. **Q2, IF: 2.4**

- E Kis, E Baltás, H Ócsai, I Csányi, A Ottlakán, Gy Lázár, G Vass, D Ágoston, P Rózsa, K Bottyán, Sz Dalmády, A Nagy, E Tóth-Molnár, J Oláh. Milestones of electrochemotherapy. *Bőrgyógyász Venerol Szle.* 2023;99(2):116-120.
- E Baltás, H Ócsai, I Csányi, A Varga, J Oláh, on behalf of the Oncology Team and its members. Advances and challenges of the past twenty years in our dermatooncological center. *Bőrgyógyász Venerol Szle.* 2023;99(2):109-115.
- M Gaál, I Csányi. Challenges of the STI outpatient clinic at the Department of Dermatology and Allergology University of Szeged in the past 19 years. *Bőrgyógyász Venerol Szle.* 2023;99(2):155-160.
- D Ágoston, Cs Hánis, H Ócsai, I Csányi, E Varga, I Korom, I Németh, E Kis, L Kemény, J Oláh, E Baltás. Multimodal treatment options for Merkel cell carcinoma. *Bőrgyógyász Venerol Szle.* 2022;98(5):240-246.
- A M van Huizen, S P Menting, et al. International eDelphi Study to Reach Consensus on the Methotrexate Dosing Regimen in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):561-572.
- I Csányi, H Ócsai, I Korom, E Varga, A Varga, K Hideghéty, L Krenács, E Bagdi, T Gurbity Pálfi, K Piukovics, Z Borbényi, L Kemény, J Oláh, E Baltás. Prognostic markers of mycosis fungoides by means of two cases. *Bőrgyógyász Venerol Szle.* 2020;96(5):223-229.
- Á Korom, I Csányi, E Baltás, J Oláh, Z Borbényi, T Gurbity Pálfi. Malignant melanoma in our patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematológia-Transzfúziológia.* 2019;52(4):232-236.
- J Oláh, A Varga, I Csányi, G Emri, N Kiss, E Varga, IB Németh, Zs Lengyel, P Holló. Clinical aspects and diagnosis of malignant epithelial skin cancers. Updates 2018. *Bőrgyógyász Venerol Szle.* 2018;94(5):227-236.
- I Csányi, H Ócsai, J Varga, I Korom, E Varga, I Németh, K Hideghéty, L Kemény, J Oláh, E Baltás. Clinical experiences with vemurafenib treatment of peripheral primitive neuroectodermal tumor in a patient suffering from malignant melanoma. *Bőrgyógyász Venerol Szle.* 2017;93(4):173-178.

1. BEVEZETÉS

1.1. Acralis melanoma

1.1.1. Terminológia, klasszifikáció és patogenezis

Az acralis melanoma (AM) a végtagok szőrtelen bőrén – tenyéren, talpon, sarok területén, ujjakon – valamint a körömapparátusban kialakuló melanomákat jelenti, függetlenül a hisztológiai altípustól. Ezzel szemben az acrolentiginosus melanoma (ALM), amelyet Reed írt le először 1976-ban, egy jól elkülöníthető hisztopatológiai növekedési mintázatot jelöl, amelyet az atípusos melanocyták lentiginosus proliferációja jellemez a dermoepidermalis junctio mentén, epidermalis hyperplasiával és dermalis gyulladással kísérve. Bár az ALM az acralis lokalizációk leggyakoribb hisztológiai altípusa, nem minden acralis melanoma mutat lentiginosus növekedési mintázatot. Az acralis bőrön több melanoma altípus is előfordulhat, beleértve a superficialisan terjedő melanomát (SSM), a nodularis melanomát (NM) és a desmoplasticus melanomát (DM). A hisztológiai altípusok megoszlása erősen függ a lokalizációtól: a palmoplantaris és a subungualis melanomák túlnyomórészt lentiginosus mintázatot mutatnak, míg a kéz- és lábhát területén gyakrabban fordul elő SSM és NM. Az ALM aránya a melanomán belül az irodalomban széles tartományban mozog (40–80%), ami elsősorban az anatómiai definíciók és osztályozási kritériumok eltéréseiből adódik.

A 2018-as WHO-osztályozás szerint az acralis melanoma azon melanomák csoportjába tartozik, amelyek nem napfény által indukáltak. Biológiaiilag elkülönül az UV sugárzás által indukált cutan melanomáktól, tumorspecifikus mutációs terhelése alacsony, az UV-indukálta mutációs mintázat hiányzik, valamint gyakori kópiaszám-változásokkal és strukturális kromoszóma-átrendeződésekkel jellemezhető. A BRAF- és NRAS-mutációk ritkábbak, míg a KIT-alterációk relatíve gyakoribbak. További molekuláris jellemzők közé tartoznak a MAPK-útvonalat aktiváló génfúziók, az NF1 és SPRED1 inaktivációja, az aneuploidia és a teljes genomduplikáció, amelyek jelentős genomikai komplexitásra és heterogenitásra utalnak.

A patogenezist tekintve, az ALM kialakulása nagyrészt független az UV-sugárzástól és az acralis bőr sajátos anatómiai és mikro-környezeti jellemzői befolyásolják, mint a mechanikai stressz, a szőrtüszők hiánya és az eccrin mirigyek sűrű előfordulása. Az acralis melanocyták a lokalizációnak köszönhető specifikus biológiai és genetikai tulajdonságokkal rendelkeznek, onkogénekkel kölcsönhatásba lépve segítik elő a tumor kialakulását. Az, hogy az AM eredendően agresszív-e más melanoma altípusoknál, továbbra is vitatott. A mechanikai stressz és az ismételt mikrotrauma, különösen a testsúlyt hordozó és nagy nyomásnak kitett

területeken (talp, tenyér), szintén felmerült, mint lehetséges patogenetikai tényező, azonban az erre vonatkozó tudományos bizonyítékok nem egyértelműek.

1.1.2. Epidemiológia és a betegség diagnózisa

Bár a melanoma incidenciája világszerte növekszik a világos bőrű populációkban, az acralis melanoma a kaukázusi populációban ritka, Európában és az Egyesült Államokban az esetek kevesebb mint 10%-át alkotja. Ezzel szemben az AM az ázsiai populációkban a melanomák 30–46%-át, az afrikai populációkban pedig akár 50–70%-át is képviselheti. Magyarországon és más közép-európai országokban az SSM a domináns altípus, míg az AM a legritkábban diagnosztizált formák közé tartozik.

Az AM klinikai felismerése kihívást jelent rejtett lokalizációja, változatos megjelenése és gyakori amelanotikus formája miatt. A dermatoszkópia kulcsszerepet játszik a korai diagnózisban, különösen a volaris bőrön megjelenő párhuzamos gerinc mintázat révén, amely magas szenzitivitással és specificitással bír. Diagnosztikai algoritmusok, például a BRAAFF, tovább javítják a diagnosztikus pontosságot. A körömapparátusból kiinduló acralis melanomában fontos figyelmeztető jelek a szabálytalan lefutású és többszínű hosszanti pigmentcsíkok, aháromszög alakú pigmentcsík és a periungualis terjedés (Hutchinson-jel). A diagnosztikus késés gyakori. A differenciáldiagnózis számos benignus melanocytás, epithelialis, vascularis és infekciózus eredetű elváltozást foglal magába.

1.1.3. Kezelés és túlélés

A sebészi kimetszés továbbra is a kezelés alapja, lehetőség szerint funkciómegőrző megközelítéssel. Az őrszemnyirokcsomó-biopszia rutinszerűen ajánlott a stádium meghatározása során, AM-ben viszonylag magas pozitívítási arány jellemzi. Bár az immunellenőrzőpont-gátlók összességében javították a túlélést melanomában, az AM válaszaránya alacsonyabb, ami feltehetően az alacsony tumor mutációs terheléssel és az eltérő immunológiai mikrokörnyezettel magyarázható. A molekulárisan célzott terápiák lehetőségei korlátozottak; a KIT-eltérések jelentik a legfontosabb támadható célpontot egyes betegekben. Új kombinációs és immunterápiás stratégiák jelenleg is vizsgálat alatt állnak.

Az AM következetesen rosszabb túléléssel jár, mint más cutan melanoma-altípusok. Ez elsősorban a diagnóziskor észlelt nagyobb Breslow-féle tumorvastagságnak és előrehaladottabb stádiumnak tulajdonítható, bár biológiai különbségek is szerepet játszhatnak. A vizsgálatok szerint a Breslow-féle tumor vastagság, az ulceráció, az életkor és a diagnóziskor

észlelt stádium a legerősebb prognosztikai tényezők, ami hangsúlyozza a korai felismerés kiemelt jelentőségét.

1.2. A melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők

A korai felismerés a melanoma prognózisának legfontosabb befolyásolható rizikótényezője. A korai stádiumban diagnosztizált melanomák általában egyszerű sebészi kimetszéssel gyógyíthatók, míg az előrehaladott betegség komplex, multimodális kezelést igényel, és lényegesen magasabb mortalitással jár. A korai felismerést a szakirodalom leggyakrabban a ≤ 1 mm-es Breslow-féle tumorvastagsággal definiálja.

A melanoma felismerése többlépcsős folyamat, amelyben a beteg, az egészségügyi ellátó személyzet és az egészségügyi rendszer egyaránt szerepet játszanak. A beteg részéről meghatározóak a melanomával kapcsolatos ismeretek, a problémához való hozzáállás/attitűd és a rendszeresen végzett önvizsgálat. A női nem, a fiatalabb életkor, a magasabb iskolai végzettség és a kedvezőbb társadalmi-gazdasági státusz szintén elősegítik a korai felismerést. A korai diagnózis fontosságával kapcsolatos pozitív attitűd és a melanoma figyelmeztető jeleinek ismerete következetesen vékonyabb tumorokkal társul, míg a gyanújelek hiányos ismerte és a késői orvoshoz fordulás diagnosztikus késedelmet eredményez.

Az orvoshoz köthető tényezők szintén meghatározóak. Az orvos által végzett bőrvizsgálat során – különösen dermatológusok esetében – felismert melanomák általában korábbi stádiumban kerülnek diagnosztizálásra. Ennek ellenére az időhiány és a rutinszerű bőrvizsgálat hiánya a mindennapi orvosi gyakorlatban jelentős akadályt jelentenek.

Az egészségügyi rendszerrel összefüggő tényezők, a dermatológiai ellátáshoz való hozzáférés, a szocioökonómiai státusz és a lakossági figyelemfelhívó programok szintén befolyásolják a diagnózis időpontját.

A melanoma felismerését meghatározó tényezők szisztematikus vizsgálatára fejlesztették ki a Melbehav kérdőívet, amelyet először az Egyesült Államokban, majd Görögországban alkalmaztak. Kimutatták, hogy a rendszeres önvizsgálat és a dermatológiai szűrés kulcsszerepet játszik a korai felismerésben. Közép–Kelet-Európából származó egyéb vizsgálatok – köztük magyar és román kohorszok – javuló trendeket jeleznek a Breslow-vastagság tekintetében, és rámutatnak az oktatás, a felvilágosító kampányok, az életkor és a nem szerepére a korai diagnózis elősegítésében.

Az orvosok által indított szűrőprogramok, különösen a magas rizikójú csoportokban, javítják a gyanús elváltozások felismerését, bár hatékonyságuk populációnként és országonként eltérő.

A magas kockázatú csoportok célzott szűrése hatékonyabbnak tűnik, mint a teljes lakosságot érintő populációs szűrése, amely igen költséges és eredményessége vitatott.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Acrolentiginosus melanoma: egycentrumos retrospektív vizsgálat

Az acralis melanoma ritka, ugyanakkor klinikailag jelentős melanom altípus, amelyről Közép–Kelet-Európából korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Vizsgálatunk célja az volt, hogy dermatoonkológiai centrumunk négy évtizedes tapasztalata alapján adatokat nyerjünk acralis melanoma tekintetében, valamint hogy eredményeinket összevegyük a nemzetközi szakirodalomban közölt adatokkal.

A vizsgálat célkitűzései a következők voltak:

- Az onkodermatológiai centrumunkban 40 éves időszak alatt acralis melanomával diagnosztizált betegek demográfiai, klinikai és hisztopatológiai jellemzőinek leírása.
- Az acralis melanoma túlélési eredményeinek elemzése, valamint beteg- és tumorspecifikus prognosztikai tényezők azonosítása.
- Az epidemiológiai jellemzők, a tumorspecifikus paraméterek és a túlélési mutatók hosszú távú trendjeinek elemzése a vizsgált négy évtized során, a diagnosztikus módszerek és a terápiás lehetőségek időbeli fejlődésének figyelembevételével.
- Az eredmények nemzetközi adatokkal való összevetése, hozzájárulva ezzel a Közép–Kelet-Európából származó új epidemiológiai és túlélési adatok bővítéséhez.

2.2. A melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők

A vizsgálat célja a melanoma malignum korai felismerésével összefüggő beteg-, ellátó- és ellátórendszer-specifikus tényezők azonosítása volt egy magyarországi, egycentrumos vizsgálatban standardizált, kérdőíves módszer alkalmazásával.

A vizsgálat célkitűzései a következők voltak:

- A melanomás betegek demográfiai és klinikopatológiai profiljának vizsgálata a Breslow-féle tumorvastagság alapján kialakított csoportoknak megfelelően.
- A betegek melanomával kapcsolatos ismereteinek, tudatosságának, attitűdjének és preventív szokásainak – beleértve az önvizsgálatot – elemzése, valamint ezek összefüggésének vizsgálata a Breslow-féle tumorvastagsággal.

- Az egészségügyi ellátás (hozzáférés, szolgáltatások igénybevétele) és az orvos által végzett bőrvizsgálat összefüggésének vizsgálata a korai felismeréssel.
- A melanoma beteg, laikus vagy orvos által történő észlelésének elemzése a diagnóziskor mért Breslow-féle tumorvastagság tükrében.
- Az eredmények összehasonlítása az Egyesült Államokban és Görögországban ugyanazon kérdőív alkalmazásával végzett korábbi vizsgálatok adataival.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A dolgozat két, egymástól elkülönülő vizsgálatot foglal magában, melyeket a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján végeztünk.

3.1. Acrolentiginosus melanoma: egycentrumos, retrospektív vizsgálat

Egycentrumos, retrospektív kohorszvizsgálatot végeztünk a 1976 és 2016 közötti időszakban AM-val diagnosztizált betegek körében. Tekintettel arra, hogy az acralis melanoma anatómiai definíciója és osztályozása a szakirodalomban nem egységes, valamint arra, hogy az acralis lokalizációban leggyakrabban az acrolentiginosus szövettani altípus fordul elő, a vizsgálati populációt kombinált anatómiai és hisztopatológiai kritériumok alapján határoztuk meg.

A beválasztás alapját azon melanomák képezték, amelyek: acrolentiginosus hisztológiai altípust mutattak, és a végtagok szőrtelen bőrén (tenyér, talp, sarok, ujjak) vagy a körömapparátus területén alakultak ki. E kritériumok alapján a vizsgálat során következetesen az *acrolentiginosus melanoma* megnevezést alkalmaztuk, mint a legpontosabb és legkonzisztensebb definíciót.

3.1.1. Betegek és adatgyűjtés

A vizsgálat során több mint 25 000 hisztopatológiai leletet tekintettünk át. Beválasztási kritérium volt az invazív acralis lentiginosus melanoma szövettanilag igazolt diagnózisa, amely a végtagok szőrmentes bőrén vagy a körömapparátus területén helyezkedett el.

Kizárási kritériumok voltak: melanoma *in situ*, nem acrolentiginosus hisztológiai altípus acralis lokalizációban, valamint azon esetek, akiknél hiányosak voltak kulcsfontosságú demográfiai vagy klinikopatológiai adatok. A klinikai és patológiai adatokat az 1976–1996 közötti időszakban kézzel vezetett kórlapokból, az 1997–2016 közötti időszakban pedig az intézményi elektronikus adatbázisból (Medsolution) gyűjtöttük ki.

Az elemzett változók a következők voltak: demográfiai adatok, a primer tumor jellemzői (anatómiai lokalizáció, makroszkópos megjelenés, Breslow-féle tumorvastagság, Clark-féle inváziós mélység, ulceráció), őrszem nyirokcsomó státusz, betegségstádium az AJCC 8. szerinti TNM-beosztás alapján, alkalmazott kezelési modalitások, teljes és betegségspecifikus túlélés. A beteghez köthető diagnosztikus késedelem definíciója a beteg általi első észlelés és az orvosi vizit között eltelt időtartam volt. Vizsgáltuk az incidenciát, a Breslow-vastagság és a túlélés időbeli trendjeit, valamint eredményeinket leíró jelleggel összevetettük a nemzetközi szakirodalomban közölt adatokkal.

3.1.2. Statisztikai elemzés

Az teljes és betegségspecifikus túlélést Kaplan–Meier-módszerrel határoztuk meg, a csoportok közötti különbségek vizsgálatára log-rank tesztet alkalmaztunk, szükség esetén Bonferroni-korrektúrával. Az életkor és a Breslow-vastagság időbeli trendjeit varianciaanalízissel (ANOVA), illetve Poisson-regresszióval elemeztük. A klinikopatológiai változók túlélésre gyakorolt hatását egyváltozós és többváltozós Cox-féle regressziós modell segítségével vizsgáltuk. A változók a következők voltak: nem, Clark-féle inváziós mélység (II–III versus IV–V), ulceráció jelenléte, dermális mitotikus aktivitás $\geq 1/\text{mm}^2$, tumor lokalizációja (kéz versus láb), őrszem nyirokcsomó státusz, regionális nyirokcsomó-érintettség, távoli áttétek jelenléte. Az életkort és a Breslow-vastagságot folytonos változóként kezeltük. Az egyváltozós elemzésben $p < 0,05$ értéket mutató változókat vontuk be a többváltozós modellbe, ahol a $p < 0,001$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az elemzéseket az R statisztikai szoftver 3.2.1-es verziójával végeztük, az előre definiált szignifikanciaszintek alkalmazásával.

3.2. A melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők

A melanoma korai felismerését befolyásoló tényezőket egy prospektív, kérdőíves vizsgálat keretében elemeztük, amelyet 2015-ben, egyéves időtartam alatt végeztünk.

3.2.1. Betegek és a Melbehav kérdőív

A vizsgálatba minden olyan felnőtt beteget bevontunk, akinél 2015 januárja és októbere között malignus melanoma diagnózisa született. A betegeket a Breslow-vastagság alapján három csoportba soroltuk: melanoma *in situ*, invazív melanoma ≤ 1 mm Breslow-féle tumorvastagsággal, invazív melanoma > 1 mm Breslow-vastagsággal.

A melanoma korai felismerését úgy definiáltuk, hogy a primer tumor Breslow-féle tumorvastagsága ≤ 1 mm volt, valamint a diagnózis időpontjában a betegnek nem volt klinikailag/radiológiailag kimutatható áttéte (lokoregionális és/vagy távoli).

A vizsgálatból kizártuk azokat az eseteket, amelyekben kulcsfontosságú klinikopatológiai adatok vagy kérdőíves válaszok hiányoztak, illetve nem voltak értékelhetőek. A beteg-, ellátó- és ellátórendszer-specifikus tényezőket a Susan M. Swetter és munkatársai által kidolgozott, validált Melbehav kérdőív segítségével vizsgáltuk, amelyet korábban az Egyesült Államokban és Görögországban is alkalmaztak. A kérdőív összesen 74 kérdést tartalmaz, amelyek 10 tematikus területet fednek le. A kérdőívet magyar nyelvre lefordítottuk, majd pilotvizsgálat során teszteltük annak érthetőségét és alkalmazhatóságát. Az eredmények értelmezéséhez a főbb megállapításokat leíró jelleggel összevetettük az amerikai és görög melanoma-kohorszokban publikált adatokkal.

3.2.2. Statisztikai elemzés

A potenciális prediktorok és a melanoma korai felismerése közötti összefüggéseket khipnégyzet próbával, Fisher-féle egzakt próbával, illetve Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk, az adatok jellegétől függően. Az összes statisztikai elemzést az R statisztikai szoftver 3.2.1-es verziójával végeztük, a statisztikai szignifikancia határát $p < 0,05$ értékben határoztuk meg. Az Egyesült Államokból és Görögországból származó adatokkal történő összehasonlítás kvalitatív és leíró jellegű volt, az ott közölt arányok és asszociációk alapján, populációk közötti közvetlen statisztikai összehasonlítást nem végeztünk.

3.3. Etikai megfontolások

Mindkét vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozat elveinek megfelelően végeztük. A tanulmányokat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága, valamint a Szegedi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Humán Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (regisztrációs szám: 40/2015 (3521), protokollszám: MEL-RETRO-001; regisztrációs szám: 36/2015 (3518), protokollszám: MEL-PREVENT-001). A retrospektív vizsgálat során kizárólag anonimizált klinikai és patológiai adatokat dolgoztunk fel. A prospektív, kérdőíves vizsgálatban részt vevő valamennyi beteg írásos, tájékozott beleegyezését adta a részvételhez. A személyes adatok kezelése minden esetben a hatályos adatvédelmi előírásoknak megfelelően történt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Acrolentiginosus melanoma: egycentrumos, retrospektív vizsgálat

1976 és 2016 között intézetünkben összesen 4593 cutan malignus melanoma került diagnosztizálásra. Ezek közül 176 esetben (3,83%) igazolódott szövettanilag acrolentiginosus melanoma, amely a végtagok szőrtelen (tenyér, talp, sarok, ujjak) bőrén vagy a körömapparátus területén alakult ki.

4.1.1. A betegek demográfiai adatai és a primer melanoma sajátosságai

Valamennyi beteg kaukázusi bőrtípusba tartozott. A betegek átlagéletkora 66,2 év volt, közel háromnegyedüknél a melanoma 60 évesnél idősebb korban került felismerésre. A férfi–nő arány 1:1,26 volt. Az ALM döntően az alsó végtagokon fordult elő (88,6%); subungualis lokalizáció az esetek 14,2%-ában volt jellemző. Az átlagos Breslow-féle tumorvastagság 3,86 mm volt; a tumorok 75%-ában meghaladta a 2 mm-t, míg 37,5% esetében a vastagság 4 mm felett volt. Clark IV–V-ös inváziós mélység 56,3%-ban, míg histológiai ulceráció 71,6%-ban volt kimutatható. Az elváltozás első beteg általi észlelése és az orvosi konzultáció közötti átlagos időtartam 18 hónap volt, a betegek több mint fele egy évnél hosszabb ideig halogatta az orvoshoz fordulást, szélsőséges esetben akár 10 évig is.

4.1.2. Túlélés és prognosztikai tényezők

Az öt- és tízéves teljes túlélési arány 60,5%, illetve 41,6% volt. A betegségspecifikus túlélés szignifikánsan különbözött a TNM-stádium és a Breslow-vastagság szerint ($p < 0,001$). Az ötéves betegségspecifikus túlélés 92,3% volt T1, míg T4 daganatoknál 28,6%. Az I-es stádiumú betegek túlélése szignifikánsan kedvezőbb volt a II–IV-es stádiumú betegekhez képest. Sentinel nyirokcsomó biopsziára a betegek 32,9%-ánál került sor, a pozitivitási arány 60,3% volt és szoros összefüggést mutatott a nagyobb Breslow-féle tumorvastagsággal valamint a kedvezőtlenebb túléléssel.

Az egyváltozós analízis alapján a következő tényezők bizonyultak szignifikáns prognosztikai tényezőnek: életkor, nem, Breslow-féle tumorvastagság, Clark-féle inváziós mélység, ulceráció, őrszem nyirokcsomó státusz, regionális nyirokcsomó-érintettség és távoli áttétek megléte. A többváltozós Cox-regressziós elemzés során az alábbi tényezők maradtak független, kedvezőtlen prognosztikai faktorok: emelkedő életkor (HR 1,058; 95% CI: 1,035–1,083), Breslow-féle tumorvastagság (HR 1,187; 95% CI: 1,099–1,282), távoli áttétek jelenléte (HR 3,002; 95% CI: 1,850–4,871). Ezek az eredmények alátámasztják, hogy az emelkedett

életkor, a magas tumorvastagság és a távoli metasztázisok a betegségsspecifikus túlélés független prognosztikai tényezői acrolentiginosus melanomában.

4.1.3. Időbeli trendek és kezelési mintázatok a négy évtized során

A vizsgált négy évtized során nem volt kimutatható szignifikáns változás az átlagos Breslow-féle tumorvastagságban és a betegek életkorában. Az acrolentiginosus melanoma abszolút esetszáma állandó volt, azonban az összes melanomas esetet tekintve relatív aránya csökkent, köszönhetően a superficiálisan terjedő melanoma incidenciájának jelentős növekedésének.

Minden beteg esetében széles biztonsági zónával történő sebészi kimetszés történt. A sebészi kezelés gyakorlata az idő során jelentősen változott: a korábbi évtizedekben alkalmazott elektív nyirokcsomó-disszekciót fokozatosan felváltotta a sentinel nyirokcsomó biopszián alapuló stádiummeghatározás. Az össztúlélés javulása 1999 után volt megfigyelhető, ami egybeesett a sebészi gyakorlat változásával és a pontosabb stádiumbesorolással.

A szisztémás kezelések az idő előrehaladtával fejlődtek: a korábbi évtizedekben dacarbazin és interferon-alfa alkalmazása volt jellemző, míg 2015 után célzott és immunterápiás szerek is megjelentek. Modern szisztémás kezelést vizsgálatunkban kevés beteg kapott, így a kis esetszám miatt a kezelések túlélésre gyakorolt hatásával kapcsolatosan konklúzió levonására nem volt lehetőség.

4.1.4. Összehasonlítás nemzetközi kohorszokkal

A betegdemográfiai jellemzők és az anatómiai lokalizáció nagyrészt megegyeztek más európai ALM-kohorszok adataival. Ugyanakkor a mi beteganyagunkban észlelt átlagos Breslow-féle tumorvastagság az egyik legmagasabb volt az irodalomban.

4.2. A melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők

4.2.1. A betegek demográfiai adatai és a primer tumor jellemzői

Az átlagéletkor 59 év volt, a nemek megoszlása kiegyenlített. A melanomák 37%-a volt 1 mm-nél vastagabb. A betegek közel fele 60 év feletti volt és ebben a korcsoportban gyakoribbak voltak a vastagabb daganatok. Az átlagos Breslow-féle tumorvastagság 1,65 mm volt. A leggyakoribb szövettani altípus a superficiálisan terjedő melanoma volt, különösen a vékony daganatok esetében, míg a nodularis melanoma gyakrabban fordult elő vastagabb tumoroknál. A leggyakoribb lokalizáció a törzs és az alsó végtag voltak. A nagyobb tumorvastagság idősebb életkorral, ulcerációval, nodularis hisztológiai típussal, valamint törzsi vagy alsó végtagi

elhelyezkedéssel mutatott összefüggést. Nem volt szignifikáns összefüggés a tumorvastagság és a nem, iskolai végzettség, családi állapot között.

4.2.2. Preventív magatartásformák, beleértve az önvizsgálatot

Összesen 139 kérdőív adatait elemeztük. A betegek átlánosságban véve egészségtudatosak voltak, amit a szűrővizsgálatokon való részvétel és a kardiovaszkuláris paraméterek ismerete tükrözött. Ezzel szemben a melanoma-specifikus prevenciós magatartás elégtelen volt. Rendszeres fényvédő vagy védőruházat használatáról a betegek kevesebb mint egyharmada számolt be. A résztvevők önvizsgálatot ritkán vagy hiányosan végeztek, 35%-uk egyáltalán nem vizsgálta bőrét. Az önvizsgálat végzése nem mutatott összefüggést a vékonyabb melanoma diagnózisával. A betegek mindössze 4%-a használt melanoma-specifikus vizuális segédanyagokat. Partner vagy családtag bevonása az önvizsgálatba gyakori volt, de nem segítette a korai felismerést.

4.2.3. Bőrrákkal kapcsolatos attitűd és ismeretek

Bár a betegek többsége egészségtudatosnak tartotta magát, csak kevesen kerestek aktívan információt a bőrrákról. A kockázatesztelés és az alapvető ismeretek hiányosak voltak: a diagnózist megelőzően a legtöbben alábecsülték saját melanoma-kockázatukat és a betegség súlyosságát. Azoknál a betegeknél, akik a gyanús elváltozások figyelését és a korai felismerést nem tartották fontosnak, szignifikánsan vastagabb daganatot diagnosztizáltak.

4.2.4. Az egészségügyi ellátás és az orvos-beteg kapcsolat szerepe

Bár a betegek többsége valamilyen egészségügyi indok miatt legalább egyszer járt orvosnál a diagnózist megelőző évben, az orvos ritkán - kevesebb mint az esetek egyharmadában - végzett bőrvizsgálatot. Orvosi felvilágosítás a melanoma kockázatáról, az önvizsgálatról vagy az atípusos anyajegyekről ritkán történt.

4.2.5. A melanoma felismerésének közvetlen körülményei

A melanomát leggyakrabban a betegek maguk észlelték először a bőrükön, ritkábban az orvosok vagy más laikus személyek. Az orvos – különösen bőrgyógyász – által felfedezett daganatok szignifikánsan vékonyabbak voltak a betegek vagy hozzátartozók által felfedezettekhez képest. A késedelmes orvoshoz fordulás leggyakoribb oka nem az ellátáshoz való hozzáférés hiánya, hanem a gyanús elváltozás jelentőségének alábecsülése volt. Az első orvosi konzultációt követően a kivizsgálás és a sebészi ellátás gyorsan megtörtént.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Acrolentiginosus melanoma: egycentrumos, retrospektív vizsgálat

Ez a vizsgálat az első átfogó elemzés az acrolentiginosus melanomáról Közép–Kelet-Európából. Az ALM az összes melanoma 3,8%-át tette ki, túlnyomórészt idős betegeket érintett, az átlagéletkor 66 év volt. A betegek demográfiai jellemzői és a tumorok anatómiai eloszlása összevethető volt más kaukázusi kohorszok adataival, ugyanakkor a diagnóziskor mért tumorvastagság az Európában közöltek között az egyik legmagasabbnak bizonyult. A túlélési eredmények szintén kedvezőtlenebbek voltak, mint amit a legtöbb európai és észak-amerikai ALM-vizsgálatban közöltek. Az öt- és tízéves teljes túlélés alacsony volt és szoros összefüggést mutatott a stádiummal és a tumorvastagsággal. Az előrehaladott életkor, a nagyobb Breslow-féle tumorvastagság és a távoli áttétek jelenléte bizonyultak a kedvezőtlen prognózis legerősebb független prediktorainak, hangsúlyozva a korai felismerés kulcsfontosságát. A diagnosztikus késedelem jelentős volt, amely hozzájárulhat az előrehaladott stádiumban történő felismeréshez és a kedvezőtlen kimenetelhez.

A vizsgált négy évtized során sem a Breslow-féle tumorvastagság, sem a betegek diagnóziskori életkora nem változott. Az ösztülélés mérsékelt javulást mutatott, azonban a kezelések heterogenitása és az alacsony esetszám nem teszi lehetővé egyértelmű következtetések levonását az egyes terápiák túlélésre gyakorolt hatásáról. A vizsgálat négy évtizede során az intézményünkben diagnosztizált melanomák száma jelentős emelkedést mutatott, mely elsősorban az UV-expozícióval összefüggő altípusoknak tulajdonítható, míg az ALM incidenciája és klinikai jellemzői változatlanok maradtak.

Vizsgálatunk alapján elmondható, hogy az ALM konstansan előrehaladott stádiumban, jelentős tumorvastagsággal kerül felismerésre és prognózisa kedvezőtlen. A diagnosztikus késlekedés – a beteg és az egészségügyi rendszer részéről is – fontos, de ugyanakkor módosítható prognosztikai tényező. Az új kezelések nem igazán hoztak áttörést a melanoma ezen ritka típusában. Mindezek az ALM korai felismerésének javítása érdekében célzott prevenciók stratégia kidolgozását sürgetik régióinkban és új terápiás alternatívák kidolgozását.

5.2. A melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők

Munkánk során a melanoma korai felismerését befolyásoló tényezőket vizsgáltuk a standardizált Melbehav kérdőív alkalmazásával, mely lehetővé tette hogy megismerjük a beteg-, ellátó- és ellátórendszer-specifikus tényezők szerepét a folyamatban, valamint hogy összehasonlítsuk tapasztalatainkat amerikai és görög kohorszokkal.

Az 1 mm-nél vastagabb melanomák idősebb életkorral, nodularis hisztológiával, ulcerációval és összességében kedvezőtlenebb prognosztikai profillal társultak. A daganatok leggyakrabban a törzsön és az alsó végtagon jelentkeztek, több mint egyharmaduknál a Breslow-féle tumorvastagság meghaladta az 1 mm-t.

A korai felismerést a betegek önvizsgálattal és a korai diagnózis fontosságával kapcsolatos attitűdje határozta meg. Akik számára fontos volt az önvizsgálat végzése és a minél korábbi diagnózis, azoknál a tumorok időben kerültek felsimerésre.

Bár a betegek nagy arányban végeztek önvizsgálatot, melanoma-specifikus ismeretek hiányában nem ez bizonyult hatékonynak. Ritkán tájékozódtak vizuális referencia anyagokból. A betegek többsége alábecsülte saját melanoma-kockázatát és a betegség súlyosságát – utóbbi sokszor a diagnózist követően sem tudatosult.

Annak ellenére, hogy a betegek gyakran igénybe vették az egészségügyi ellátást, a bőrrákkal kapcsolatos tanácsadás és az orvos által kezdeményezett bőrvizsgálat ritka volt, ami elszalasztott lehetőséget jelent a korai felismerés szempontjából. Bár a melanomát leggyakrabban maguk a betegek észlelték, az orvos – különösen a bőrgyógyász – által felismert elváltozások esetén szignifikánsan vékonyabb volt a tumorvastagság, ami alátámasztja a professzionális bőrvizsgálat nagyobb hatékonyságát és az önfelismerés korlátait.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy minden téren szükség van a prevenciós aktivitás élénkítésére. Bővítenünk kell a népesség és az egészségügyi személyzet ismereteit a melanomáról. Tudatosítanunk kell, hogy a korai felismerés – amelyhez elegendő egy fizikális vizsgálat – életet menthet. Hangsúlyoznunk kell a rendszeres bőrvizsgálat jelentőségét, önvizsgálat vagy családtag által végzett formában. Pontos útmutatást kell adnunk arra vonatkozólag, hogy mit kell figyelni a bőrön és mikor kell szakemberhez fordulni. Az egészségügyi személyzet esetén fontos elérnünk, hogy a teljes bőrvizsgálat az egészségügyi ellátás rutinrésze legyen.

Az amerikai és görög populációval ellentétben kohorszunkban a melanoma időben történő felismerése nem mutatott összefüggést a demográfiai jellemzőkkel, az iskolai végzettséggel, a családi állapottal vagy az önvizsgálati gyakorlattal. Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy a melanoma időben történő felismerését meghatározó tényezők – legalábbis részben – populáció- és egészségügyi rendszer-specifikusak. Azok a megelőzési stratégiák, amelyek más országokban hatékonyak, nem ültethetők át közvetlenül régióinkba megfelelő adaptáció nélkül. A betegek edukációjának javítása, a kockázateszlelés erősítése és az orvosok proaktívabb szerepvállalása elengedhetetlen a diagnosztikus késedelem csökkentéséhez és a melanoma korai felfedezéséhez.

5.3. A vizsgálatok erősségei és limitációi

A jelen értekezés két vizsgálatot foglal magába. Az eredmények értelmezésekor figyelembe kell venni a vizsgálatok erősségeit és korlátait.

A retrospektív, egycentrumos vizsgálat fő erőssége, hogy ez az első átfogó regionális elemzés az acrolentiginosus melanomáról, amely négy évtizedet ölel fel és lehetővé teszi a klinikopatológiai jellemzők, túlélési adatok, prognosztikai tényezők és időbeli trendek értékelését. A szigorúan meghatározott beválasztási kritériumok homogén betegcsoportot biztosítottak, míg a túlélés standardizált analízise lehetővé tették a független prognosztikai tényezők azonosítását.

A vizsgálat korlátai közé tartozik a retrospektív és egycentrumos jelleg, az ebből fakadó korlátozott általánosíthatóság, valamint a lehetséges szelekciós torzítás és az önbevalláson alapuló visszaemlékezésből fakadó torzítás. A hosszú vizsgálati időszak alatt bekövetkezett változások a diagnosztikában, stádiumbeosztásban és kezelésben, a molekuláris adatok és a modern terápiák korlátozott elérhetősége befolyásolhatták a túlélési elemzéseket. A nemzetközi eredményekkel történt összehasonlítások leíró jellegűek voltak. A második vizsgálat kiemelt erőssége a validált Melbehav kérdőív alkalmazása, amely lehetővé tette a beteg-, ellátó- és ellátórendszer-specifikus köthető tényezők szisztematikus vizsgálatát, valamint az amerikai és görög kohorszokkal való összehasonlítást. A kérdőíves adatok és a klinikopatológiai változók integrálása növelte az eredmények klinikai relevanciáját. A korlátok közé tartozik az önbevalláson alapuló adatgyűjtésből eredő torzítás, a viszonylag kis mintanagyság, valamint a nemzetközi összehasonlítások leíró jellege. A kulturális és egészségügyi ellátórendszeri különbségek szintén befolyásolhatták a válaszokat.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1. Acrolentiginosus melanoma: egycentrumos, retrospektív vizsgálat

Vizsgálatunk új, regionális adatokat szolgáltat az acrolentiginosus melanoma epidemiológiájáról, klinikopatológiai jellemzőiről, túléléséről és a diagnosztikus késedelemről. Eredményeink rávilágítanak ezen ritka melanoma altípussal kapcsolatos klinikai kihívásokra, különösen a késedelmes felismerésre, a diagnóziskor előrehaladott stádiumra és a következetesen kedvezőtlen prognózisra.

Következtetések:

- Jelen tanulmány az első átfogó, hosszú távú, egycentrumos kohorsz-elemzés, amely az acrolentiginosus melanomát vizsgálja Közép–Kelet-Európában, és ezáltal hiánypótló a szakirodalomban.
- Az acrolentiginosus melanoma ritka melanoma altípus, amely elsősorban idős betegeket érint, szövettani jellemzői kedvezőtlenek és előrehaladott stádiumban kerül felismerésre.
- Az acrolentiginosus melanoma túlélése rossz; a legjelentősebb független prognosztikai tényezők az életkor, a Breslow-féle tumorvastagság és a távoli áttétek jelenléte.
- Az acrolentiginosus melanoma incidenciája, a Breslow-féle tumorvastagság és a betegek életkora a vizsgálat négy évtizede során nem változott.
- Az acrolentiginosus melanoma demográfiai és anatómiai jellemzői kaukázusi kohorszokhoz képest hasonlóak voltak, azonban a Breslow-féle tumorvastagság betegeinknél bizonyult az egyik legmagasabbnak.

6.2. A melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők

Egycentrumos vizsgálatunk a melanoma korai felismerésével összefüggő beteg-, ellátó- és ellátórendszer-specifikus tényezőket vizsgálta. A korai felismerést elsősorban a betegek önvizsgálattal és a korai diagnózis fontosságával kapcsolatos attitűdje határozta meg, nem demográfiai, képzettségi vagy társadalmi jellemzők.

Következtetések:

- Jelen tanulmány az első vizsgálat Közép–Kelet-Európában a melanoma korai felismerését befolyásoló tényezőkkel kapcsolatosan, standardizált kérdőív alkalmazásával.
- A nagyobb Breslow-féle tumorvastagság (>1 mm) kedvezőtlen klinikopatológiai jellemzőkkel – magas életkor, ulceráció, nodularis altípus – társult, míg nem mutatott összefüggést a nemmel vagy az iskolai végzettséggel.
- A melanoma időben történő felismerését a betegek önvizsgálattal és a korai diagnózis fontosságával kapcsolatos attitűdje befolyásolta; míg az önvizsgálat megfelelő melanoma-specifikus ismeretek nélkül nem volt elegendő.
- A gyakori egészségügyi ellátás igénybevétele ellenére az orvos által végzett teljes bőrvizsgálat és a melanomaspecifikus tanácsadás alacsony aránya a korai melanoma-felismerés szempontjából jelentős kihasználatlan lehetőséget jelentett.

- Az egészségügyi szakemberek által felismert melanomák Breslow-féle tumorvastagsága szignifikánsan vékonyabb, mint a betegek vagy laikusok által észlelt tumoroké.
- A korai felismerés meghatározó tényezői eltértek az amerikai és görög kohorszokban leírtaktól, ami hangsúlyozza a régióspecifikus, az adott egészségügyi rendszerhez igazított korai felismerési stratégiák szükségességét.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte hálámat fejezem ki témavezetőmnek, Dr. Baltás Eszter tanárnőnek, a kutatás teljes időtartama alatt, valamint számos egyéb szakmai együttműködésünk és mindennapi közös munkánk során nyújtott iránymutatásáért, támogatásáért és bátorításáért. Köszönet nemcsak e munka formálásáért, hanem kutatóként és bőrgyógyászként való szakmai fejlődésemért is.

Szeretném köszönetemet kifejezni Prof. Dr. Kemény Lajosnak és Prof. Dr. Gyulai Rollandnak vezetői támogatásukért, az inspiráló kutatási környezet megteremtéséért, valamint azokért az erőforrásokért és szakmai feltételekért, amelyek e munka megvalósulását lehetővé tették.

Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Oláh Juditnak, aki lehetőséget adott arra, hogy elinduljak ezen az úton, és aki felkeltette érdeklődésemet az onkológia iránt.

Hálás vagyok továbbá a dermatoonkológiai munkacsoport valamennyi tagjának – beleértve az asszisztenseket is – együttműködésükért és támogatásukért. Köszönettel tartozom a Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika összes dolgozójának a folyamatos bátorításért, amely végig kísérte e munka elkészítését.

Mindenekelőtt hálás vagyok családomnak és barátaimnak, különösen családomnak, akik az elmúlt időszakban minden tőlük telhetőt megtettek annak érdekében, hogy ez a munka elkészülhessen és akik rendíthetetlen támogatásukkal, türelmükkel és bátorításukkal végig mellettem álltak.