

# **A bazálsejtes karcinóma innovatív nem sebészi kezelési módszereinek vizsgálata a hatásosság és a tolerabilitás tekintetében**

Doktori értekezés

**Dr. Bánvölgyi András**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Wikonkál Norbert, DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Prof. Dr. Szabó György emeritus, DSc, egyetemi tanár

Dr. Horváth Barnabás, PhD, főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Csala Miklós, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Baltás Eszter, PhD, egyetemi docens

Dr. Molnár-Érsek Barbara, PhD, tudományos munkatárs

Budapest

2020

## Bevezetés

A bazálsejtes karcinóma, vagy más néven bazalióma (basal cell carcinoma, BCC) a leggyakoribb rosszindulatú daganat a világos bőrű populációban, azonban az általa okozott mortalitás nagyon alacsony, mivel rendkívül ritkán képez áttétet. A *PTCH1* vagy *SMO* gének mutációjával járó naevoid bazálsejtes karcinóma szindróma (naevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS), vagy más néven Gorlin-Goltz szindróma hajlamosít a bazaliómák kialakulására. A Smoothened (Smo) fehérje fokozott aktivitása a bazaliómák mellett szerepet játszhat a medulloblasztóma és prosztatata rosszindulatú daganatának kialakulásában is. A sebészeti kimetszés jelenti a bazaliómák arany standard kezelését. A lokálisan kiterjedt bazaliómák (locally advanced, laBCC), amelyek sebészileg vagy sugárterápiával nem kezelhetők, akár a beteg halálát is eredményezhetik a környező szövetek kiterjedt destrukciója révén. A Smo-gátló hatású vismodegib készítmény forradalmasította ezen esetek kezelését. A gyógyszer mellett elérhető objektív válaszarány 60,3%, melyből 31.5% teljes remissziót és 28.4% részleges remissziót jelent. Ugyanakkor a készítménnyel összefüggő súlyos mellékhatások a betegek egy jelentős részénél a kezelés elhagyásához vezetnek, és ez másodlagos rezisztencia kialakulását eredményezheti. Ilyen esetekben a PD1-gátló kezelés off-label alkalmazása egyre elterjedtebb, de számos esetben ez a társbetegségek miatt nem alkalmazható, illetve itt is számolni kell rezisztencia kialakulásával. Ekkor önállóan adott vagy adjuváns terápia formájában egyéb kezelésre van szükség. A C-vitamin

(aszorbinsav, aszorbát) elsősorban potens antioxidáns hatásáról ismert. Azonban magas koncentrációban az aszorbinsav prooxidánsként viselkedik és így daganatellenes hatást fejt ki. Egyre több, bár nem minden kétséget kizáró, bizonyíték áll rendelkezésre, hogy a nagy dózisú intravénás C-vitamin (intravenous ascorbic acid, IVA) terápia különféle rosszindulatú daganatokra jótékony hatással bírhat. Továbbá kimutatták, hogy az aszorbinsav fokozza az amfotericin B citotoxikus hatását a *Candida albicans* (*C. albicans*) sejtekre.

## **Célkitűzés**

### **I. Vizsgálat**

Célunk a vismodegib hatékonyságának meghatározása és az irodalmi adatokkal való összevetése volt olyan betegeknél, akik laBCC-ben szenvedtek. A retrospektív vizsgálatba olyan betegeket is bevontunk, akiknek egyéb társbetegségük, akár rosszindulatú daganatos kórképük is fennállt. Vizsgáltuk a kezelés hatásosságát, a mellékhatások jellemzőit. Továbbá elemeztük a mellékhatások kezelési lehetőségeit és a másodlagos rezisztencia előfordulását abból a szempontból is, hogy NBCCS mellett vagy anélkül fordult elő.

### **II. Vizsgálat**

A nagy dózisú IVA adásával végzett klinikai vizsgálat során a kezelés hatásosságát elemeztük egyéb módon nem gyógyítható laBCC-ben szenvedő páciensek esetében. Vizsgáltuk a nagy dózisú IVA terápia adjuváns vagy önálló kezelésként való alkalmazhatóságát, továbbá a terápia biztonságosságát hosszú távú kezelés során társbetegségek megléte esetén. Megfigyeltük

a nagy dózisú IVA kezelés során előforduló mellékhatásokat és ezt az Smo-gátló vismodegibbel vetettük össze. Vizsgáltuk, hogy az átlagos és maximális dózisban való alkalmazás során szükséges-e Port-A-Cath eszköz beültetése.

### **III. Vizsgálat**

A harmadik vizsgálatunkban az aszkorbinsav *C. albicans* sejtekre gyakorolt ölő képességét vizsgáltuk in vitro körülmények között. Az elektronszállító lánc (electron transport chain, ETC) gátló antimicin A-t és szabad vassal kelátot képző vegyületet, bipiridilt alkalmaztunk, hogy kiderítsük, mely faktorok szükségesek a prooxidáns hatásban kulcsszerepet játszó reaktív oxigén gyökök (reactive oxygen species, ROS) kialakulásához.

### **Módszerek**

#### **I. Vizsgálat**

Hét NBCCS-ben szenvedő és 4 sporadikus, összesen 11 laBCC-ben szenvedő beteg klinikai adatait elemeztük retrospektív módon. Az intézetünkben vismodegib kezelésben részesülő betegeknél elért terápiás hatást az alábbi paraméterek alkalmazásával elemeztük: a legnagyobb tumor átmérője, a léziók átmérőjének összege és a daganatok száma. A klinikai állapot rögzítésére rendszeres fotódokumentáció készült. A mellékhatásokat típus és súlyosság alapján csoportosítottuk. Vizsgáltuk továbbá a mellékhatások kezelésére szolgáló terápiás megoldások hatékonyságát is.

### *Statisztikai analízis*

A statisztikai elemzéseket a Graphpad Prism szoftver 7.00-as verziójával (Graphpad Software Inc., CA, USA) végeztük. Az adatokat Student t-tesztel és a Kaplan-Meier féle elemzéssel hasonlítottuk össze. A hibásávok és grafikonok számtani középértéke a standard szórás értékét (standard deviation, SD) jelöli. Az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a p-érték <0,05 volt.

## **II. Vizsgálat**

### *Felépítés, beválasztási kritériumok, demográfiai adatok*

Ezen intézetünkben végzett pilot klinikai vizsgálat esetében a Nemzeti Tudományos és Kutatásietikai Regionális Bizottság (TUKEB 80/2010) és a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (39.798 / 56/09) engedélyezte az aszkorbinsav off-label alkalmazását. Minden beteg beleegyező nyilatkozat aláírásával járult hozzá a vizsgálatban való részvételhez. Azon betegek, függetlenül az NBCCS státuszuktól, akik megfeleltek a bevonási és kizárási kritériumoknak, beválasztásra kerültek. Négy beteg bevonása történt meg, közülük három NBCCS-ben szenvedett.

### *Terápiás protokoll*

Hetente három alkalommal 1,8 g/testtömeg-kilogramm aszkorbinsav (75-175 g) intravénás beadására került sor, egy Port-A-Cath eszközön keresztül. Az IVA infúziókat koncentrált (500 mg/ml) aszkorbinsav oldatokból állítottuk elő. Ezeket 1000 ml Ringer-laktát-infúzióval hígítottuk, és az oldat fénytől való védelme mellett 3 óra alatt került sor az infúziók beadására.

### *A vizsgálat kimenetelének értékelése*

A vizsgálat kezdetekor minden betegnél 1-6 elváltozás került kiválasztásra további követés céljából. A klinikai státusz rögzítésére rendszeres fotódokumentáció készült. Szükség szerint mágneses rezonancia (MRI) és komputeres tomográfia (CT) vizsgálatot végeztünk. A hatásosságot a szolid tumoroknál használt tumorválasz megítélésére szolgáló RECIST v.1.1, jelen vizsgálathoz adaptált változatának szempontjai alapján határoztuk meg. Részleges remisszióknak tekintettük (partial remission, PR), ha a követett képletek leghosszabb átmérőinek összege >30%-kal csökkent. A követett léziók leghosszabb átmérőinek összegének 20%-os növekedését vagy a betegség általános állapotának egyértelmű romlását egyaránt progresszív betegségnek (progressive disease, PD) tekintettük. Amennyiben a terápiás válasz sem a PR, sem a PD kritériumainak nem felelt meg, akkor stabil betegséget (stable disease, SD) állapítottunk meg.

### *Szövetteni vizsgálatok*

Az IVA kezelés megkezdése előtt és után az 1. és 2. páciens esetében biopsziás mintákat gyűjtöttünk a daganatos szövetből. A 3. és 4. páciens a kezelést követő mintavételhez nem járult hozzá. A 10% -os formalinnal fixált és paraffinba ágyazott biopsziás mintáknál hematoxilin-eozin (HE) festést alkalmaztunk.

### *Immunhisztokémia*

További mintákat begyűjtése történt az 1. páciensről, aki nagyszámú és viszonylag nagy méretű tumorral rendelkezett. Az 1. páciens mikronoduláris és adenoid típusú daganataiban a

vaszkularizáció mértékét vizsgáltuk. Ehhez monoklonális egér anti-CD31 (PECAM-1, klón: 89C2, Cell Signaling, MA, USA) antitesttel immunhisztokémiai festést végeztünk

### **III. Vizsgálat**

#### *Anyagok*

A kísérleti beállításoktól függően az L-aszkorbinsavat foszfáttal pufferezt sódoldatban (phosphate buffered saline, PBS) vagy YPD (BD-Difco™, élesztő-kivonat 10 g/L; pepton 20 g/L; dextróz 20 g/L, glicerol 38g/L) táptalajban oldottuk fel. Minden kísérletben az aszkorbát célkoncentrációja 90 mM volt. Az ETC-gátló hatású antimicin A-t 10 µM/L koncentrációra hígítottuk. A vas kelátképző 2,2'-bipiridilt (bipiridil) 500 µM/l-re hígítottuk.

#### *Sejtkultúrák*

Ezen kísérletben a *C. albicans* CEC 749 törzsét alkalmaztuk. YPD agar táptalajon történt tenyésztést követően folyékony YPD tápközegben rendszeres rázás mellett 30°C hőmérsékletű inkubátorban tenyésztettük tovább (New Brunswick Scientific, Edison, NJ). A kísérletekben log fázisú tenyészeteket kaptunk, amelyeket stacionárius éjszakai tenyészetek révén nyertünk vissza. Az összes táptalajtenyészetet 3200 fordulat/perc sebességgel 10 percre centrifugáltuk (5417 ° C centrifuga; Eppendorf, Hamburg, Németország), majd PBS-oldatban reszuspendáltuk. Optikai sűrűségmérés (OD570 = 0,65) alapján a sejt koncentrációkat úgy állítottuk be, hogy az átlagos kolónia formáló egység (CFU) sűrűség 10<sup>7</sup>/ml legyen.

### *Kísérleti felépítés*

$3 \times 10^7$  CFU sejtet használtunk minden egyes 3 ml nagyságú táptalajon. Két kisebb, azonos nagyságú részt (mindegyik 10  $\mu$ l) vettünk ki a L-aszkorbinsavat és PBS tartalmazó tápközegekből az egyes időpontokban (0, 10, 20, 30, 60 és 90 perc). A sejtek életképességét minden kísérletben kolóniaszámláló módszerrel értékeltük. Egy másik kísérleti beállításban az ETC gátló antimicin A szert (10  $\mu$ M) YPD tartalmú tápközeghez adtuk hozzá, L-aszkorbinsav jelenlétében vagy anélkül. 1 óra elteltével YPD vagy PBS közegben reszuszpendáltuk a sejteket és az előzőek szerint értékeltük az életképességüket. A szabad vassal kelátot képző bipiridil reagens (500  $\mu$ M) hozzáadásával az aszkorbinsav hatásának  $\text{Fe}^{2+}$  koncentrációtól való függését vizsgáltuk, melynél PBS tápközegét alkalmaztunk.

### *Statisztika*

A kísérleteket legalább háromszor megismételjük minden esetben. Az adatpont középérték és hibasávok standard szórások. Az eszközöket a szignifikancia ( $p < 0,05$ ) szempontjából egyirányú ANOVA és Bonferroni poszthoc tesztekkel vetettük össze.

## **Eredmények**

### **I. Vizsgálat**

#### *Vismodegib terápia hatásossága*

A betegek átlagos életkora  $73 \pm 15$  év volt, közülük 9 férfi és 2 nő. 7 beteg sporadikus laBCC-ban szenvedett, míg 4 esetben a laBCC-k NBCCS következtében alakultak ki. A Smo-gátló kezelést átlagosan  $16 \pm 15,69$  hónapon keresztül kapta a



vizsgálatban részt vevő 11 páciens. A terápiás válasz megjelenéséig eltelt idő átlagosan  $2 \pm 0,7$  hónap volt. 3 beteg esetében következett be teljes remisszió (CR, complete remission), ezen esetekben a vismodegib elhagyása után sem figyeltünk meg relapszust. További 3 betegnél nagyfokú javulást tapasztaltunk. Később azonban, ezen páciensek egyéb, a laBCC-tól és a vismodegib terápiától független okok következtében elhaláloztak. Két nem NBCCS beteg esetében a kezelés ideiglenesen felfüggesztésre került a nem tolerálható mellékhatások miatt. Ezen páciensek kezdetben jó terápiás választ mutattak, de a terápia újrakezdése után a kezelés hatékonyságának elvesztését észleltük és az állapotuk a kezelés ellenére is progrediált. A többi betegnél szintén jó terápiás választ tapasztaltunk, de CR nem volt elérhető. A vizsgálati időszak végére a daganatok átlagos száma  $20 \pm 25,47$  értékről  $5,5 \pm 16,52$ -re csökkent. A legnagyobb tumorok átlagos átmérője szignifikánsan csökkent a kezelés hatására ( $2,7 \pm 2,7$  cm;  $3,1 \pm 2,2$  cm vs  $6,1 \pm 10,5$  cm; nem NBCCS vs. NBCCS). A pácienseknél előforduló egyéb típusú malignómák, mint polycytemia vera, vastagbél-, prosztatá- vagy húgyhólyag daganat állapota a vismodegib-kezelés mellett nem romlott.

#### *Vismodegib terápia okozta mellékhatások*

A vismodegib kezeléshez kapcsolható leggyakoribb mellékhatások sorrendben: a súlycsökkenés, izomgörcsök, ízérzékelési zavarok és alopecia, melyek mind az NBCCS, mind a nem NBCCS csoportban egyaránt kialakultak. A mellékhatások közül 4. súlyossági fokút nem észleltünk. A mellékhatások kezelésében kizárólag az izomgörcsök és a súlycsökkenés esetén tudtunk mérsékelt sikereket elérni. Az

alopecia és az ízérzékelési zavarok esetében alkalmazott terápiák nem bizonyultak hatékonyak.

## **II. Vizsgálat**

### *Nagy dózisú IVA kezelés hatékonysága*

Ezen egycentrumos klinikai vizsgálatban, 6 beteg szűrésére került sor, közülük 4 páciens-t vontunk be a vizsgálatba. A bevont betegek közül 3 esetén NBCCS állt fenn. A nagy dózisú IVA terápiát átlagosan  $42 \pm 23,6$  hétig kapták a páciensek. Az összes céllézió közül 83% reagált a terápiára, ezek közül PR-t 27%-ban és SD-t a léziók 73%-ában észleltünk. Új elváltozások nem alakultak ki egy páciens esetében sem. A terápiás válasz értékelésének összesítése három betegnél SD-t és egy beteg esetén PD-t mutatott. A 2. beteg kontroll biopsziás mintavétele tumormentes hegszövetet igazolt.

Erőfeszítéseink ellenére az 1. és a 3. páciens esetén egyes elváltozások progresszióját nem sikerült megállítani. Ezen esetekben vismodegib terápiára váltottunk, amikor az III. fázisú klinikai vizsgálat keretében elérhetővé vált. Ezt követően az 1. páciens húgyúti fertőzés talaján kialakult szepszisben, a 3. páciens pedig glioblasztóma multiforméban elhunyt, egyik haláleset sem volt kapcsolatba hozható az Smo-gátló kezeléssel. A 2. páciens esetében a daganat kiterjedése a bőrfelületen csökkent, ugyanakkor 4 hónapos kezelés IVA után intraszelláris inváziót észleltünk. A beteg hamarosan a palliatívan adott besugárzás szövődményei következtében elhalálozott. A 4. páciens kiesett a vizsgálatból és további követése nem volt lehetséges.

### *Nagy dózisú IVA kezelés okozta mellékhatások*

Az IVA kezelés mellett jelentős nemkívánatos esemény nem volt észlelhető, vesekövesség egy esetben sem alakult ki. Egy betegnél jelentkezett alkalmanként hányinger (1. súlyossági fokú), illetve két betegnél a vénafal enyhe fokú irritációja (1. súlyossági fokú).

### *Különböző típusú baziliomák mikroér-sűrűségének vizsgálata CD31 festéssel*

Korábbi irodalmi adatok alapján az agresszív, gyors növekedésű BCC-k esetén a mikroér-sűrűség nagyobb volt a lassú növekedést mutató tumorokhoz képest. A multiplex léziókkal rendelkező 1. páciensnél a mikronoduláris BCC daganatok nagy részénél észlelhető volt javulás, míg az adenoid típusú elváltozás nem mutatott terápiás választ. Az 1. páciens egy mikronoduláris és egy adenoid típusú daganata esetén vizsgáltuk a mikroér-sűrűséget CD31 immunfestés segítségével. Eredményeink szerint a vizsgált adenoid típusú daganat esetében jelentősen kisebb volt a mikro-érsűrűség, összehasonlítva a mikronoduláris típusú lézióval.

### **III. Vizsgálat**

*Az aszkorbinsav ölképessége PBS közegben érvényesülni tud és ez a hatás erősen függ a  $Fe^{2+}$  koncentrációjától*

Az aszkorbinsav teljes mértékben eradikálta a *C. albicans* sejteket, amikor 37°C hőmérsékleten PBS-ben folyamatos rázás mellett inkubáltuk (90 perc után >5 log mértékű ölü hatás). A szabad vassal kelátot képző bipiridil (500 µM) alkalmazása gátolja az aszkorbinsav (> 2 log mértékben) ölü képességét.

*Az aszkorbinsav ölképességének mértéke növekszik az ETC gátlásával*

Az antimicin A anyaggal történő ETC gátlás a *C. albicans* sejtekben fokozta PBS-ben az aszkorbinsav ölkhatását.

## **Következtetések**

### **I. Vizsgálat**

A klinikai vizsgálatunkban a retrospektíven elemzett 11 betegből 7 beteg ért el PR vagy CR-t, ami az irodalomban található adatoknak megfelel (46-66%). Az egyéb, laBCC-től eltérő rosszindulatú daganatokban szenvedő betegeknél nem figyeltünk meg a malignitások progresszióját vismodegib terápia mellett.

Megállapítottuk, hogy részben a kifejezett mellékhatások miatt, igen nagy arányban, azaz a 11 beteg közül 5 esetben volt szükség a kezelés átmeneti vagy végleges elhagyására. A mellékhatások gyakoriság szerint a következők voltak: súlycsökkenés, izomgörcsök, ízérzékelési zavarok és alopecia. Ugyanakkor 4. súlyossági fokú mellékhatást nem észleltünk. Az alopecia és az ízérzékelési zavarok kezelésére nem találtunk hatékony kezelést. A fogyás és az izomgörcsök esetén viszont a terápias próbálkozások mérsékelt, illetve részben átmeneti sikert eredményeztek.

Másodlagos rezisztencia 2 páciensnél alakult ki, mindkét esetben a kezelés ideiglenes felfüggesztését követően; elsődleges rezisztenciát nem figyeltünk meg. Kizárólag a nem NBCCS csoportban észleltük a szerzett rezisztencia kialakulását, azaz 7 beteg közül 2 esetben. Vizsgálatunkban nem

volt kimutatható másodlagos rezisztencia az NBCCS csoportban, ez a megfigyelésünk ellentmond az irodalomban eddig közölt adatoknak.

## **II. Vizsgálat**

A pilot típusú klinika vizsgálatunkban a bevonásra került 4 esetből 3 betegnél SD-t sikerült elérnünk, és egy esetben a bőrfelszínt érintő tünetek javulása ellenére az összesített válasz tekintetében PD következett be. Smo-inhibitor kezeléssel összehasonlítva, a nagy dózisu IVA hatásossága egyértelműen rosszabb a vismodegibhez képest. Megállapítottuk, hogy a más módon nem kezelhető laBCC-k esetében az elsődleges terápiás választás a vismodegib készítmény. Ugyanakkor a nagy dózisu IVA kezelés kedvező terápiás hatást eredményezett az összes laBCC lézió 83%-ánál, a daganatok méretének 4-16%-os csökkentését figyeltük meg. Ez alapján, a nagy dózisu IVA kezelés potenciális adjuváns terápiaként való alkalmazását illetően további vizsgálatok megalapozottak.

Megjegyzendő, hogy a nagy dózisu IVA még az infúziókénti 125–175 g dózis esetén sem okozott jelentős mellékhatást  $42 \pm 23,6$  hetes vizsgálati időtartam alatt. Mindössze 1. súlyossági fokú hányinger jelentkezett alkalmanként. A mellékhatások kedvező profilja miatt a nagy dózisu IVA alkalmazása szintén alkalmas lehet adjuváns kezelésként.

Az adenoid típusú BCC elváltozások, amelyek CD31 festés alapján kevésbé vaszkularizáltak, nem mutattak terápiás választ az IVA terápiára. Az agresszívabb és vaszkularizáltabbnak

tartott mikronoduláris típusú léziók kedvező válaszreakciót mutattak a terápiára.

Jelentős különbségeket figyeltünk meg az egyes mikronoduláris típusú léziók terápiás válaszreakcióiban, egyes léziók javulása mellett, más elváltozások progrediáltak. Az ezt magyarázó faktorok felderítésére további vizsgálatokra lenne szükség, beleértve az összes lézió vaszkularizációjának meghatározását, az ezzel szorosan összefüggő oxigenizáció szintjének, a metabolikus aktivitásának és a tumorsejtek  $\text{Fe}^{2+}$  koncentrációjának mérését. Ennek tisztázásával lehetőség nyílna a nagy dózisu IVA terápia hatásosságának fokozására.

### **III. Vizsgálat**

Az aszkorbinsav szabad  $\text{Fe}^{2+}$ , működőképes ETC és 37°C-os hőmérséklet mellett PBS oldatban alkalmazva teljes mértékben képes elpusztítani a *C. albicans* sejteket, amennyiben a folyamatos oxigénellátás biztosítva van. A sejtmembránon való átjutásra képes, vassal kelátot képző bipyridil gátolhatja az aszkorbinsav ölési hatékonyságát. Ebből következik, hogy a szabad  $\text{Fe}^{2+}$  elengedhetetlen ahhoz, hogy az aszkorbinsav ki tudja fejteni gombaellenes hatását. Kísérletünk egy másik beállításában az ETC működésének antimicin A-val történő gátlása növelte az aszkorbinsav *C. albicans* elleni pusztító hatását a  $\text{H}_2\text{O}_2$  koncentrációjának növelésével.

## Saját publikációk jegyzéke

*Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:*

1. **A Bánvölgyi**; K Lőrincz; N Kiss; P Avci; L Fésűs; R Szipócs; T Krenács; N Gyöngyösi; N Wikonkál; S Kárpáti; K Németh  
Efficiency of long-term high-dose intravenous ascorbic acid therapy in locally advanced basal cell carcinoma – a pilot study.  
**POSTĘPY DERMATOLOGII I ALERGOLOGII** (2020) DOI: 10.5114/ada.2019.83027 **IF: 1.75**

2. **Bánvölgyi A\***; Anker P\*; Lőrincz K; Kiss N; Márton D; Fésűs L; Gyöngyösi N; Wikonkál N.  
Smoothened Receptor Inhibitor Vismodegib for the Treatment of Basal Cell Carcinoma: a Retrospective Analysis of Efficacy and Side Effects  
**JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT** 31 : 4 p. 387 , 12 p. (2020) **IF: 2.11**  
(\*megosztott első szerzők)

3. Avci P ; Freire, F ; **Banvolgyi A** ; Mylonakis, E; Wikonkal NM ; Hamblin, MR  
Sodium ascorbate kills *Candida albicans* in vitro via iron-catalyzed Fenton reaction: importance of oxygenation and metabolism.  
**FUTURE MICROBIOLOGY** 11 : 12 pp. 1535-1547. , 13 p. (2016) **IF: 3.37**

*Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – közlemények:*

1. Kiss Norbert; Avci Pinar; **Bánvölgyi András**; Lőrincz Kende; Szakonyi József; Gyöngyösi Nóra; Fésűs Luca; Lee Goeun; Wikonkál Norbert: Intralesional therapy for the treatment of keratoacanthoma

***DERMATOLOGIC THERAPY*** 32 : 3 Paper: e12872 , 11 p.  
(2019) **IF: 1.74**

2. Kiss N ; Haluszka D; Lőrincz K; Gyöngyösi N ; Bozsányi S; **Bánvölgyi A**; Szipócs R; Wikonkál N: Quantitative Analysis on Ex Vivo Nonlinear Microscopy Images of Basal Cell Carcinoma Samples in Comparison to Healthy Skin

***PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*** 25 : 3 pp. 1015-1021. , 7 p. (2019) **IF: 2.43**

3. Kiss N; Krolopp Á; Lőrincz K; **Bánvölgyi A**; Szipócs R; Wikonkál N: Stain-free Histopathology of Basal Cell Carcinoma by Dual Vibration Resonance Frequency CARS Microscopy

***PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*** 24 : 4 pp. 927-930. , 4 p. (2018) **IF: 2.43**

4. Lorincz K; Haluszka D; Kiss N; Gyongyosi N; **Banvolgyi A**; Szipocs R; Wikonkal NM: Voluntary exercise improves murine dermal connective tissue status in high-fat diet-induced obesity

***ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH*** 309 : 3 pp. 209-215. , 7 p. (2017) **IF: 2.3**



5. Gyöngyösi Nóra; Lőrincz Kende; Keszeg András; Haluszka Dóra; **Bánvölgyi András**; Tátrai Erika; Kárpáti Sarolta; Wikonkál NM: Photosensitivity of murine skin greatly depends on the genetic background: Clinically Relevant Dose as a new measure to replace Minimal Erythema Dose in mouse studies  
*EXPERIMENTAL DERMATOLOGY* 25 : 7 pp. 519-525. , 7 p. (2016) **IF: 2.86**

6. **Bánvölgyi A**; Balla E ; Bognár P ; Tóth B; Ostorházi E ; Bánhegyi D; Kárpáti S; Marschalkó M: Lymphogranuloma venereum: első hazai esetek  
*ORVOSI HETILAP* 156 : 1 pp. 36-40. , 5 p. (2015) **IF: 0.56**

7. Tarnoki Adam Domonkos; Tarnoki David Laszlo; Kiss Katalin Klara; Bata Pal; Karlinger Kinga; **Banvolgyi Andras**; Wikonkal Norbert; Berczi, Viktor: Unusual Cortical Bone Features in a Patient with Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report  
*IRANIAN JOURNAL OF RADIOLOGY* 11 : 4 Paper: e5316 , 4 p. (2014) **IF: 0.47**