

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

3246.

KOVÁCS KRISTÓF ATTILA

Onkológia
című program

Programvezető: Dr. Bödör Csaba, egyetemi tanár
Témavezető: Dr. Tőkés Anna Mária, tudományos főmunkatárs
Konzulens: Dr. Tímár József, professor emeritus

Bőráttek előfordulása belszervi daganatokban
és
a bőr érintettség szerepe lokálisan kiújuló emlőrákokban

Doktori értekezés

Dr. Kovács Kristóf Attila

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tőkés Anna Mária PhD, tudományos főmunkatárs

Konzulens: Dr. Tímár József DSc, professor emeritus

Hivatalos bírálók: Dr. Fónyad László PhD, egyetemi adjunktus,

Dr. Boér Katalin PhD, osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Demeter Judit DSc, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Tóth Erika PhD, Országos Onkológiai Intézet, főorvos

Dr. Zalatnai Attila DSc, egyetemi docens

Budapest
2025

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
1. BEVEZETÉS	5
1.1 A malignus daganatok áttétképzése, a metasztázis kialakulás fő mechanizmusai..	5
1.2 A bőráttek kialakulása	6
1.3 A bőráttek előfordulási gyakorisága.....	7
1.4 A bőráttek klinikai jellegzetességei, diagnosztikája, differenciáldiagnosztikai problémák	8
1.5 Lokálisan recidiváló emlőrák: klinikopatológiai faktorok prognosztikai elemzése, különös tekintettel a műtéti heg illetve bőr érintettség szerepére	14
1.6 Kután recidivák és bőráttek kezelése és prognózisa	16
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	17
2.1 Bőráttek epidemiológiája: kután metasztázisok gyakoriságának vizsgálata az intézet kórboncolási adatbázisában.....	18
2.2 Bőráttek klinikopatológiai jellemzőinek vizsgálata a belszervek primer szolid daganatai esetén	18
2.3 Emlőrák bőrt érintő lokális recidiváinak prognózisát meghatározó tényezők vizsgálata	19
3. MÓDSZEREK.....	20
3.1. Bőráttek előfordulása a PIBOI kórboncolási adatbázisában.....	20
3.2 Bőrátteket adó belszervi tumorok kórboncolási és kórszövettani eseteinek klinikopatológiai és statisztikai elemzése	20
3.3 Emlőállományt és bőrt érintő lokálisan recidiváló emlőrákok klinikopatológiai elemzése.....	21
3.3.1 Adatgyűjtés.....	21
3.3.2 PIK3CA mutáció analízis	22
3.3.3 Adatelemzés gépi tanulással.....	23
4. EREDMÉNYEK.....	25
4.1 Bőráttek előfordulása a PIBOI kórboncolási adatbázisában.....	25
4.2 Bőrátteket adó belszervi tumorok kórboncolási és kórszövettani eseteinek klinikopatológiai elemzése.....	26
4.3 Emlőállományt és bőrt érintő lokálisan recidiváló emlőrákok vizsgálata	34
4.3.1 Klinikopatológiai jellemzők.....	34
4.3.2 Prognosztikai tényezők azonosítása gépi tanulós és hagyományos statisztikai módszerekkel lokálisan recidiváló emlőrákok esetén	39
4.3.3 Túlélési adatok elemzése lokálisan recidiváló emlőrákokban	42

4.3.4 PIK3CA mutáció elemzése lokálisan recidiváló emlőrákokban	43
5. MEGBESZÉLÉS	46
5.1 A bőráttétek gyakorisága.....	46
5.2 A vizszerális szervekből kiinduló daganatok bőráttéteinek anatómiai megoszlása	49
5.3 A belszervi bőráttétek speciális jellemzőinek lehetséges patomechanizmusai	49
5.4 Recidív emlőrákrok klinikopatológiai jellemzőinek prediktív értékelése gépi tanulási módszerrel, az emlőállomány és a bőr érintettség tekintetében.....	53
KÖVETKEZTETÉSEK	62
ÖSSZEFOGLALÁS	64
SUMMARY	65
SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	76
A disszertációhoz kapcsolódó közlemények.....	76
A disszertációtól független közlemények	77
KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	79

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BAQ: belső alsó quadráns

BFQ: belső felső quadráns

BQ: belső quadránsok

BCS: emlőmegtartó műtét (breast conserving surgery)

CDX: caudal type homeobox

CK: cytokeratin

CUP: ismeretlen kiindulású daganat (cancer of unknown primary)

DMFS: távoli áttétmentes túlélés (distant metastasis free survival)

ER: ösztrogén receptor

IHC: immunhisztokémia

HPV: humán papilloma virus

KFQ: belső alsó quadráns

KQ: külső quadránsok

LR: lokális recidíva

LVI: limfovaszkuláris invázió

LUM: luminalis

NOS: tovább nem osztályozott (not otherwise specified)

NST: nem speciális típus

PAX: paired boks gene

PIBOI: Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet

PGR: progeszteron receptor

PSA: prosztata specifikus antigén

RCC: vesesejtes carcinoma

TNBC: tripla negatív emlőrák (triple negative breast cancer)

TTF: thyroidea transzkripció faktor

1. BEVEZETÉS

1.1 A malignus daganatok áttétképzése, a metasztázis kialakulás fő mechanizmusai

A sejteink örökítőanyagában olyan veleszületett vagy szerzett hibák fordulhatnak elő, melyek a sejtproliferáció fiziológias szabályozását kijátszva klonális túlnövekedést, azaz tumorok kialakulását okozhatják. Ezekben a szabályozatlanul sokasodó sejtekben aztán olyan további genetikai változások jöhetnek létre, amelyek képessé teszik azokat az eredeti környezetük elhagyására és az egyéb szöveti környezetben való túlélésre is („metasztatikus kaszkád”)(1). A malignus tumorok ezen genetikai előnyöket kihasználva a fiziológiától eltérő, a normál sejtpopulációt meghaladó progresszív életciklusának a fázisai: az eredeti szöveti környezet kolonizációja (precancerosis), lokális szöveti invázió, a nyirokerekben keresztül a regionális nyirokcsomók elfoglalása (lokoregionális terjedés), majd a vérkeringéssel való szétterjedés és más szervekben történő gócformálás (távoli metasztázis képzés)(2). Mivel az orvostudomány jelenleg rendelkezésre álló eszközeivel még nem lehetséges a tumorsejtekben bekövetkezett kóros genetikai módosulásokat az eredeti állapotukba visszatéríteni, így az onkológiai kezelések alapelve a kóros génállománnyal bíró sejtek, azaz a tumorszövet minél tökéletesebb eltávolítása ill. kiirtása fizikai (sebészi, sugárterápiás) vagy biokémiai (kemoterápia) módszerekkel, illetve újabban a kóros sejtműködés gén- vagy fehérje szinten történő befolyásolása (célzott biológiai terápia). Ezen modalitások közül jelenleg is a tumorszövet teljes körű, sebészi úton történő eltávolítása a leghatékonyabb, amennyiben az technikailag kivitelezhető és a daganat anatómiai viszonyai engedik, és mielőtt a tumorsejtek képessé válnának elhagyni az eredeti anatómiai környezetüket. Ilyen esetekben tehát a betegség túlélését az fogja meghatározni, hogy bekövetkezik-e távoli disszemináció és kialakulnak-e szervi áttétek, amelyeket az esetek döntő részében már nem lehet fizikailag tökéletesen eradikálni.

Patomorfológiai vizsgálattal a tumorok lokális inváziós képessége és lokoregionális nyirokterjedése jól követhető, de a hematogén disszemináció kevésbé biztosan jósolható folyamat. A távoli áttétek kialakulását tradicionálisan két fő elmélet magyarázza: a Paget féle seed and soil biológiai alapokon nyugvó mechanizmusa(3), illetve Ewing mechanisztikusabb, a vérkeringés útján alapuló áttétképzési teóriája(4). Utóbbi szerint a

daganatsejtek a vénás elvezetés útján hagyják el a primer tumor lokalizációját, és az ezt követő első szervben fognak leginkább áttétet képezni. Ezzel az elvvel magyarázható például a májáttétek gyakoribb előfordulása felső harmadi végbéltumoroknál illetve tüdőáttétek gyakoribb előfordulása alsó harmadi végbéltumorok esetében. Állatkísérletes vizsgálatokkal illetve klinikai vizsgálatok során is kimutatták, hogy az adott szervet ellátó vénás keringésben nagyobb a keringő tumorsejtek előfordulása(5, 6). Ugyanakkor a keringő tumorsejtek csak igen kis hányadának sikerül távoli áttétet képeznie, és általában ezek az áttétek nem véletlenszerű lokalizációkban, az adott szerv vérkeringésből részesülő hányadában fordulnak elő, hanem nagyfokú tumor-szerv specificitást mutatnak(7, 8). A seed and soil elvet követi például az emlőrák nagyfokú hajlama csontáttétek képzésére, illetve negatív példaként a vese vagy lép magas vérrellátásához képest relatív alacsony áttéti tumoros érintettsége. A seed and soil típusú áttétképzést igen komplex, multifaktoriális genetikai, fehérje kifejeződési és szöveti mikrokörnyezeti faktorok határozzák meg(9), így ezen áttétek kialakulásának pontos predikciója szinte lehetetlen.

1.2 A bőráttétek kialakulása

A bőr a metasztázisok szempontjából a kevésbé érintett szervek közé tartozik(10). A mechanikus keringési áttétképzés elveinek ez meg is felel, hiszen a bőr nem jelenik meg köztes szervként avagy „szűrőként” egyik szerv vénás elvezetésének esetében sem, viszont saját felszínes vénás hálózata kiterjedt, amely magyarázza a primer bőrtumorok, elsősorban a melanomák gyakori bőráttét képzését. A seed and soil elméletkörben a bőr olyan szöveti környezetként jelenik meg, melyet a tumorsejtek „nem igazán kedvelnek”: tömegében az egyik legnagyobb méretű szövet, és vérkeringési kapacitásában is igen jelentős szerv a bőr az emberi testben(11), a hematogén disszeminációt mutató daganatok ehhez képest relatíve ritkán képeznek benne áttétet. Nyirokkeringés útján elsősorban szintén a bőr saját tumorai, illetve a bőrrel szoros anatómiai kapcsolatban levő szervek, mint az emlő, egyes fej-nyaki szervek illetve külső genitáliák tumorai képezhetnek kútn gócocokat(12-14). Speciális anatómiai lokalizációt képvisel a köldök, amelyben egyes hasüregi daganatok feltehetően az umbilicalis érstruktúrák útján hozzák létre a Sister Mary Joseph által leírt áttéti tumort(15). További speciális kategóriát jelentenek a ritkán

kialakuló „iatrogén” úton kialakult bőráttek, amelyek laparoszkópiás műtétek port hegében vagy biopsziás szúrcsatornák mentén jönnek létre(16). Ezek tulajdonképpen nem is tekinthetők biológiai értelemben valódi átteknek, hiszen nem egy valódi tumorevolúciós folyamat részjelenségei, pusztán véletlenszerű, külső eszközzel segített passzív tumorsejt „sodródás” következtében alakulnak ki. Érdekes elméleti lehetőség ugyanakkor a bőrhegeket érintő daganatokkal kapcsolatban, hogy a keringő tumorsejtek a hegészövetben levő speciális érzettség és kötőszöveti mikrokörnyezet kapcsán éppen ezeket a tényezőket preferálják a homing mechanizmus során, és ebben képezzenek valódi hematogén átteket(17). Ezen két folyamat között különbségtétel ugyanakkor experimentálisan nem lehetséges.

1.3 A bőráttek előfordulási gyakorisága

A bőráttek előfordulása az összes malignus tumort tekintve átlagosan 1-5%(13). Kután melanómák illetve a bőrrel szoros anatómiai kapcsolatot képező emlő, végbélnyílás és külső nemi szervek esetében ez az arány jóval magasabb, míg a belszervi tumorok esetében alacsony. Az esetek 2/3 részét a hasonló arányban előforduló melanóma és emlőrák bőráttek teszik ki, a fennmaradó 1/3 részt egyenként 10% alatti arányban képviselik az egyéb primer daganatok, amelyek közül a tüdőrák a leggyakoribb(14). A bőrátteket adó belszervi tumorok gyakorisági sorrendje nem teljesen egyezik a primer tumorok előfordulási sorrendjével. Egyes daganatok az előfordulásukhoz képest gyakrabban, mások ritkábban képeznek bőrátteket, mely eltérésekről az irodalmi közlemények említést tesznek, de szervenkénti pontos relatív prevalenciát nem adnak meg(10).

A bőráttek előfordulási gyakoriságát illetően az irodalmi adatok szerint a belszervi tumorok esetében is növekvő esetszámmal lehet számolni, köszönhetően a disszeminált betegség egyre effektívebb kezelési lehetőségeinek, mely miatt ebben a stádiumban élő betegek túlélése jelentősen megnőtt, és ez idő alatt az egyébként ritkán kialakuló bőr érintettség esélye is fokozódik, és a kialakuló bőr áttek újabb terápiás kihívásokkal szembesítik az onkológust(18).

A bőráttek a primer tumorral szinkron és metakron előfordulást is mutathatnak, szinkron előfordulás esetén a bőráttek az első klinikai tünet lehet, melynek jellegzetes példája a Sister Mary Joseph nodulus(15). Korábban diagnosztizált primer tumorok esetében a bőráttek a tumoros progresszió részjelenségeként jelentkezhet, esetenként a diagnózist követő rövid időn, heteken-hónapokon belül is, más esetekben akár sok éves tumormentes időszakot követően a tumor kiújulás jelentkezik kután lézió képében(19, 20). Bőráttek háttérében esetenként nem derül fény a primer daganatra, ilyen esetekben ismeretlen kiindulású daganat esetével állunk szemben (CUP)(21).

1.4 A bőráttek klinikai jellegzetességei, diagnosztikája, differenciáldiagnosztikai problémák

A bőrben kialakuló áttéti tumorok klinikai képe széles morfológiai spektrumot ölelhet fel(22). A leggyakoribb megjelenési forma a papulosus vagy plakk típusú illetve nodularis daganat, amely általában ép hámmal borított, de előfordulhat ulceráció is. Tapintható szövetet nem képező formák gyulladásos exanthemák formájában jelentkezhetnek. Mindkét típus előfordulhat szoliter és többszörös megjelenéssel. A tumorszerű esetekben elsősorban a primer bőrtumoroktól való elkülönítés merülhet fel differenciáldiagnosztikai problémaként (1. táblázat), míg az inflammatorikus formák nem daganatos bőrgyógyászati kórképeket utánozhatnak, ilyen esetekben a folyamat tumoros voltának igazolása is kétséelmet szenvedhet. Mindegyik klinikai forma esetén citológiai vagy szövettani mintavétel biztosítja a diagnózis korrekt megállapítását.

1. táblázat: Metasztatikus és primer kután carcinomák egyes morfológiai típusainak differenciáldiagnózisa

Carcinoma metastasis általában	Primer kután / bőrfüggelék tumorok általában
• Pozitív onkológiai anamnézis • Gyors megjelenés • Speciális lokalizáció (pl. köldök), többszörös daganat	• Szoliter daganat • Lassú növekedés

Metastasisra utaló szöveti jellemzők: • mély dermalis/subcutan daganat, a bőr felső rétegétől tumormentes „Grenz zóna” határolja el • dermalis kollagénrostok közötti infiltráció • gyakori lymphogen/vascularis invasio • high grade morfológia, precancerosus bőrlézió nélkül	Primer tumorra utaló szöveti jellemzők: • felszínes lokalizáció • epidermalis/bőrfüggelék precancerosis • de novo high grade carcinoma ritka • IHC: basalis/myoepithel markerek jellemzően expresszáltak legalább fókálisan (CK5, p63, p40)
Specifikus szövettani típusú metastaticus carcinomák	Differenciáldiagnózisként felmerülő primer kután daganatok
<i>Emlőrák – NST/apocrin carcinoma</i> • Anamnézisben emlőrák • Mellkasfali lokalizáció • GATA-3, mammoglobulin pozitivitás	<i>Eccrin/apocrin carcinoma</i> • IHC: CK5/p63 pozitivitás, hormon receptor expresszió előfordulhat
<i>Adenocarcinoma (tüdő, gasztrointesztinalis, pancreatobiliaris, prostata, gynaecologiai)</i> • Első tünetként jelentkezhet • IHC: szövet specifikus markerek (TTF-1, CDX-2, PSA, PAX-8)	<i>Adnexalis adenocarcinoma NOS</i> • Döntően fej-nyaki lokalizáció • IHC: CK5/p63 pozitivitás
<i>Mucinosus carcinoma (emlő, tüdő, gasztrointesztinalis, gynaecologiai)</i> • IHC: szövet specifikus markerek (TTF-1, CDX-2, PAX-8)	<i>Primer kután mucinosus carcinoma</i> • gyakorlatilag kizárólag fej-nyaki tumor • luminalis típusú emlőrákkal megegyező IHC markerek
<i>Pecsétgyűrűsejtes morfológiájú carcinoma</i> • Jellemzően e-cadherin negatívak	<i>Primer kután pecsétgyűrűsejtes carcinoma</i>

• gasztrointesztinális: CDX-2 • emlő lobularis carcinoma: szemháj jellegzetes metastasis lokalizáció!	• Igen ritka, kizárólag periorbitalis tumor • IHC: lobularis carcinomával egyező, de e-cadherin pozitív!
<i>Laphámrák/urothelsejtes carcinoma</i> • Pozitív onkológiai anamnézis • IHC: HPV asszociált daganat esetén p16 pozitivitás	<i>Primer kután laphámrák</i> • Fénykárosodott bőrben alakul ki • Epidermissel összefügg, precancerosis jelenléte • Esetenként nem eldönthető, hogy primer vagy metasztatikus daganat-e
<i>Világossejtes vesesejtes carcinoma</i> • „meglepő” metasztatikus viselkedés: akár első tünet, vagy igen késői bőr érintettség is előfordulhat • gyakran sérült/fekélyes, vérzik • jellegzetes dús vascularis hálózat • IHC: PAX-8, vimentin, RCC antigén	<i>Világossejtes kután tumorok</i> • Epidermissel összefügg: világossejtes laphámrák, trichilemmaris carcinoma • Dermalis: világossejtes hidradenoma/carcinoma • IHC: : CK5/p63 pozitivitás <i>Sérült/ulcerált vascularis kután tumorok</i> • Haemangioma • Pyogen granuloma
<i>Kissejtes neuroendocrin carcinoma</i> • Döntően tüdő eredetű • IHC: TTF-1 (extrapulmonalis tumoroknál is)	<i>Merkel sejtes carcinoma</i> • IHC: CK20 pozitív

Az alábbiakban az egyes fő primer tumortípusok bőrátéteinek klinikai jellemzőit foglalom össze, az irodalmi közleményeknek megfelelően(13, 22).

Melanoma

Melanomában szenvedő betegeknél alakul ki legmagasabb arányban szekunder bőr érintettség, mely a metasztatikus esetek közel 50%-ánál jelentkezik. A primer tumorok döntő részben, mintegy 90%-ban kután melanomák, a fennmaradó esetek között egyenlő arányban fordulnak elő szem kiindulású tumorok illetve CUP esetek, melyeknél primer tumor nem igazolható. Igen ritkán mucosalis melanoma a primer tumor. Az áttétek legjellemzőbb megjelenési formája a többszörös pigmentált nodulus, szoliter bőrättét ritka esetben jelentkezik. Ilyenkor a primer tumortól való elkülönítés szövettani vizsgálattal is nehéz differenciáldiagnosztikai probléma.

Emlőrák

A leggyakoribb epiteliális tumor, amely bőrättétet okoz, melynek hátterében a bőr és az emlőszövet szoros anatómiai kapcsolata mellett nyilvánvalóan az emlő és a bőrfüggelékek szoros fejlődéstani kapcsolata is szerepet játszik. A metasztatikus esetek harmadában észlelhető bőrättét kialakulása, amelyek leggyakrabban a mellkasfal bőrét érintik. Klinikailag a legtöbb eset szoliter vagy többszörös bőrszínű nodulusok/plakkok vagy kisebb, miliaris jellegű gócok formájában jelentkezik általában a mellkasfalon. Gyakran érintett a korábbi műtéti heg területe. Ezek mellett néhány jellegzetes áttétforma is ismert emlőrák esetén. A carcinoma teleangiectaticum lilás színű papulaként jelenik meg általában korábbi mastectomiás heg közelében. A hemangioma ill. értágulat szerű léziókat a felszínes kisereket elárasztó daganatsejtek okozzák. Lobularis emlőkarcinóma ritka, jellegzetes bőrérzettsége a hajas fejbőrben kialakuló áttét alopecia areata szerű lézió, vagy a szemhéj duzzanat formájában jelentkező áttét. Az inflammatorikus (erysipeloid) típusú áttétek is a mellkas bőrében alakulnak ki, a korábbi műtéti heg környezetéből kiterjedően. Féloldali dermatóma zonalitást mutató forma esetén zosteriform lézióról beszélhetünk. Ezen esetek súlyos fokú, nagy tumorvolumennel járó formája a carcinoma en cuirasse (páncélbőr), amely a bőr indurált, konfluáló hiperémiás lézióit jelenti, esetenként a hasfalra is terjedően. Meglevő emlőrák mellett az emlő bőrében is kialakulhatnak elváltozások, ún. (szoktuk ezt így rövidíteni?? inflammatorikus carcinoma, narancsbőr tünettel, az emlőbimbó Paget

kórja és bőrszateliták, ezek azonban nem minősülnek bőrättétnek.

Fej-nyaki tumorok

Fej-nyaki laphámrákrok esetében gyakran figyelték meg nyaki bőr áttétképzést, mely korábbi tanulmányokban az esetek közel ötödében volt észlelhető, különösen a nyaki műtéti hegek ill. tracheostomák környezetében. Újabb tanulmányokban a definitív onkológiai kezelések térnyerésével ezen bőráttek előfordulásában csökkenő tendencia tapasztalható.

Tüdőrák

Primer tüdődaganat esetén bőráttek relatív ritkán, 5% alatti arányban alakul ki, de a primer tumorok gyakori előfordulása miatt az emlőt követően a leggyakoribb epiteliális daganat, amely bőr érintettséget okoz. Ez általában a mellkast érinti, szubkután nodulusok formájában, az inflammatorikus típusú átték ritkán fordul elő. A kialakuló bőráttek sok esetben a tüdőrák távoli disszeminációjának az első tünete lehet.

Gasztrointesztinális és pankreatobiliáris tumorok

A bőráttek kialakulásának aránya az összes metasztatikus eseten belül kevesebb mint 5%, relatív gyakorisága az epeúti primer tumorok a legmagasabb, pancreas tumorok esetén a legalacsonyabb. Speciális átték típus a köldökben kialakult Sister Mary Joseph csomó, amely valójában inkább hasfali átték, de a bőr érintettség miatt a kután áttétekhez sorolják, hátterében leggyakrabban gyomorrák mutatható ki. Általában laparoszkópos bélrezekciók után ritkán kialakuló iatrogén tumor szóródás eredménye a laparoszkópos port hegében jelentkező daganat, ezen esetek prognózisa a szokványos kután metasztázisoknál kedvezőbb, mivel nem mindig társul távoli disszeminációval.

Urogenitalis traktus tumorai

Húgyúti daganatok esetében bőráttek gyakrabban, prosztatarák esetén nagyon ritkán alakulnak ki. Ezek általában az alhasi, pubikus vagy inguinális régióban kialakuló nodulusok formájában jelentkeznek.

A veserákrok az előfordulási gyakoriságukhoz képest gyakrabban képeznek bőrátteket, a veserákrok prevalenciájához képest az összes bőráttek között a veserákrok aránya sokkal magasabb. Vesetumorok metasztázisának lokalizációi között a bőr a 7. leggyakoribb. Különös módon ezek az áttétek gyakran a végtagok, illetve az arc és hajas fejbőr területén alakulnak ki. A vesesejtes daganatok dús erezettsége miatt ezek jellemzően vöröses, sérülékeny, vérzésre hajlamos csomókként jelennek meg. A veserákrok mono-vagy

oligometasztatikus szervi áttéteihez képest a bőráttek szinte mindig multiplex disszeminált betegséget jeleznek és rossz prognózist vetítenek előre.

Nőgyógyászati tumorok

Méhnyakrákkal küzdő betegek esetében ritkán látható bőráttek kialakulása. A léziók általában az alhasi régióban, ritkábban a mellkason és alsó végtag bőrén alakulnak ki, ritkán a vulva is érintett lehet. Endometrium karcinómák igen ritkán képeznek bőrátteket. Az esetek többsége szintén alhasi, műtési heg körüli lokalizációban keletkezik, egyedi közlemények beszámolnak távoli bőrterületek érintettségéről is: hajas fejbőrben, illetve teljes mellkasfalat érintő áttétes eseteket is leírtak.

A tuboovariális daganatok, elsősorban a serosus karcinómák bőrátteit a Sister Mary Joseph nodulus és a non-Sister Mary Joseph nodulus kategóriákba sorolják. Előbbi csoport nagyon gyakran a betegség első manifesztációjaként jelentkezik. A köldökön kívül kialakult hasfali áttetek elsősorban a már operált daganatos betegek műtési hegeiben alakulnak ki („port áttét”). Hasfalon kívül ritkán mellkasfali lokalizációban alakul ki távoli áttét.

A bőráttek általában ismert daganatos betegséggel egyidőben, vagy onkológiai kezelést követően relapszus részeként jelentkeznek. Ennek fényében igen fontos, hogy a komplex diagnosztikában résztvevő társszakmák, onkológia, bőrgyógyászat és patológia, pontos és naprakész információval rendelkezzenek egymás területéről, mivel a kután metasztázisoknak mind a bőrgyógyászati megjelenése, mind a mikroszkópos morfológiája sok esetben utánozhat primer dermatológiai folyamatot, makroszkóposan akár nem tumoros kórképet. A jelentkező bőrléziók esetében tehát a korrekt diagnosztika a részletes onkológiai anamnézis ismeretén alapul, amelynek akár évtizedes medikai adatokat is magában kell foglalnia.

Fizikális vizsgálattal tumorszerű és nem tumorképző léziók különíthetők el. Negatív onkológiai anamnézis esetén szoliter tumorszerű léziók esetében primer bőrdaganatok szerepelnek a differenciáldiagnózisok között, felmerülhetnek epithelialis bőrdaganatok, bőrfüggeléktumorok, mesenchymalis tumorok közül elsősorban hemangiómák illetve pyogen granuloma, szubkután lipoma, vagy akár epithelialis ciszta is. Nem tumorképző

állapotokban viszont számos nem neoplasztikus dermatológiai kórkép, úgymint eruptív bőrfolyamatok, erysipelas, cellulitis, herpes zoster, hajas fejbőr esetén alopecia merülhet fel. Ilyenkor nem minden esetben merül fel első lépésként diagnosztikus célból végzett biopszia, elhúzódó konzervatív bőrgyógyászati kezelések a tumoros alapbetegség felismerését hátráltathatják. Fokális léziók esetében végzett dermatoszkópos vizsgálattal belszervi tumorok áttéteinél jellemzően karakterisztikus érmintázat kerül leírásra. Ritka esetekben karcinóma áttétek is mutathatnak pigmentációt. Fokális léziók diagnosztikus excíziója korrekt patológiai diagnózist biztosít. Ismert tumoros anamnézis esetén tumorképző lézióból megfelelő lehet aspirációs citológiai mintavétel a diagnózis megerősítésére(23), szubkután léziókból UH vezérelten, felszínes, akár néhány mm-es elváltozásból szemkontroll mellett végezve. Szöveti mintavétel preferált abban az esetben, ha az alapbetegség disszeminációja a bőrben is megjelenik, és kiegészítő biomarker vizsgálatok indikáltak a terápiás döntéshez: ilyen esetben egy lokális bőrexció egyszerűbben kivitelezhető, mint egy belszervi vastagtű biopsziás mintavétel. Diagnosztikus szöveti mintavétel esetén az anamnézisben szereplő primer tumorral egyező szöveti kép elegendő a diagnózishoz. Ismeretlen primer tumor esetén illetve olyan speciális szöveti típusoknál, amelyek primer bőrtumort nagymértékben utánozhatnak, immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzése szükséges(24) (1. táblázat).

1.5 Lokálisan recidiváló emlőrák: klinikopatológiai faktorok prognosztikai elemzése, különös tekintettel a műtéti heg, illetve bőr érintettség szerepére

Primer emlőrák sebészi reszekcióját követően jelentkező daganatok a carcinogenesis, azaz a tumor evolúciós fejlődésének különböző lépcsőfokait reprezentálják: az általános megközelítés szerint a lokálisan kiújuló tumorok a primer tumorból esetlegesen visszamaradt sejtekből fejlődnek ki, míg a távoli áttéteket a keringő tumorsejtek hozzák létre. A kiújulás biológiai mechanizmusa ezekben az esetekben tehát teljesen különböző, ennek megfelelően eltérő a betegség várható prognózisa és más kezelési protokollt igényelnek a betegség ezen fázisai(25, 26). Az emlőtől távol eső szövetekben kialakuló áttétek esetében egyértelműen a tumorsejtek szisztémás disszeminációjáról van szó, ennek megfelelően rosszabb az életkilátás és szisztémás onkológiai kezelés kétségtelenül szükséges. A lokoregionális recidíva illetve áttét, azaz regionális nyirokcsomók

érintettsége is a daganat korai metasztatizáló potenciálját jelzi, így a tumor limfogén terjedése esetében jelentősen megnő a további áttétek kialakulásának esélye.

Helyi kiújulás esetében a daganat magában a maradék emlőállományban, vagy a környező szövetekben ún. bőr illetve mellkasfal, valamint a műtétek után kialakult „új” szövetben, a mellkasfali hegben jöhet létre. Ezen lokálisan recidiváló emlőrákok a kialakulásukat tekintve azonban nem tekinthetők homogén biológiai csoportnak: számos tanulmány kimutatta, hogy ezen esetekben elkülöníthető egy jó és egy kedvezőtlen prognosztikai csoport, amelyekben a kiújult daganatok különböző mechanizmussal jöhetnek létre: a létrejött új góc lehet a primer tumorból a szövetben maradt (reziduális), és az adjuváns kezelést túlélte sejtekből kialakult daganat (valódi recidíva), vagy lehet teljesen új invazív góc, mely az első tumortól teljesen független klónból indul ki, vagy a reziduális in situ daganat talaján alakul ki (új primer tumor)(27, 28). Elméletileg a lokális recidívák metasztatikus disszemináció helyben kialakult részjelenségei is lehetnek. Mivel a valódi recidívák a tumoros evolúció úgymond magasabb fokát képviselik, illetve az ezt létrehozó tumorsejtek az adjuváns kezelésre rezisztenciát szereztek, a tumoros folyamat progressziója jóval nagyobb eséllyel következik be, mint egy „tisztá lappal induló” új primer tumor esetén. A lokálisan recidiváló emlőrákos esetek illetően való elkülönítése tehát igen nagy jelentőséggel bír a betegség prognózisát, illetve a további kezelési stratégiák meghatározását illetően. Az irodalomban többféle klasszifikáció ismert, melyek hagyományos patológiai paraméterek vizsgálatával osztályozzák a kiújult daganatot valódi recidívának vagy új primer tumornak, ezek közül azonban egyik használata sem terjedt el széleskörűen a mindennapi klinikai gyakorlatban. Egy japán munkacsoport a kiújulásoknak elsősorban a műtéti heggel való összefüggését is vizsgálta: a hegtől távol, illetve azok a heg közelében jelentkező recidívák, melyek reziduális in situ carcinomák talaján alakultak ki, jobb prognózist mutattak a reziduális invazív tumorsejtekből kialakult valódi recidívákhoz képest(29). A valódi recidívák és új primer tumorok és az eredeti primer tumor közötti molekulárpatólógiai egyezés vizsgálata akár a rutinszerűen vizsgált biomarkerek, akár egyéb gyakori emlőrák mutációk, pl. PIK3CA elemzésével kézenfekvő megoldás lenne a recidív-új primer tumor csoportok elkülönítésére, ezen paramétereket elsősorban azonban primer tumor-metasztázis viszonylatban vizsgálják, a lokális recidívákkal kapcsolatban kevesebb ilyen adat áll rendelkezésre(30).

Gépi tanulós módszerek kísérletes alkalmazására elsősorban a tumor diagnosztika területén találunk példákat(31), emellett prognosztikai és prediktív jellegű vizsgálatokról is egyre több irodalmi közlemény áll rendelkezésre, beleértve az emlőrák lefolyásának előrejelzésével foglalkozó tanulmányokat is (32-38). Lou és munkatársai többféle klinikai és szociális tényező szerepét vizsgálták gépi tanulós algoritmussal az emlőrák 10 éves kiújulásának tekintetében(39). Egy másik tanulmányban emlőrákos betegek klinikai és radiomorfológiai jellemzőinek prediktív jelentőségét vizsgálták a lokális kiújulás tekintetében különböző gépi tanulós modellekkel(40). A primer és a recidív tumorok lokalizációját is figyelembe vevő gépi tanulós algoritmusról még nem találtunk közleményt az irodalomban.

1.6 Kután recidivák és bőráttek kezelése és prognóza

Emlőrák sebészi eltávolítása után a műteti hegben kialakult lokalizált tumor elsőként választandó kezelése a sebészi reexcízió. Amennyiben egyéb szervi áttét nem társul az állapothoz, ezen esetek prognóza megegyezik az egyéb lokális recidivákéval. Hasonló módon, hasi, elsősorban nőgyógyászati tumorok esetében a laparoszkópos hegben kialakuló tumor recidivák sebészi eltávolítása javasolt, amennyiben egyéb tumoros disszemináció nem áll fenn(41). Amennyiben viscerális áttét is jelen van, a prognóza és kezelést ezek milyensége határozza meg. Távoli áttéteket és bőr érintettséget mutató emlőrák prognóza szignifikánsan jobb, mint az egyéb belszervi tumorok bőr érintettséget is okozó disszeminációja esetén (1 éves túlélés 43% vs 21%)(42). Fájdalmas, ulcerált bőráttek esetén palliatív irradiáció választható kezelés lehet.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink első részében azt mértük fel, hogy a bőráttétek milyen gyakran fordulnak elő metasztatikus daganatos betegséggel dokumentált elhunytak körében. A bőráttétek előfordulási gyakoriságának legpontosabb meghatározását az autopsziás kohorsz teszi lehetővé, mivel a klinikai adatbázisban szereplő esetek között egy adott betegnek sokszor vagy csak a primer tumoráról, vagy csak a bőráttétéről van adat, és nem rendelkezünk róluk teljes onkológiai anamnézissel.

A klinikai és autopsziás adatbázist vizsgáló tanulmányunk első részében arra a kérdésre kerestük a választ, hogy azokban a szervekben kialakult daganatok, amelyek nem rendelkeznek közvetlen anatómiai illetve nyirok- és érrendszeri kapcsolattal a bőr felé, milyen gyakorisággal adnak bőráttétet, és azok eloszlása mutat-e a primer tumorra specifikus testtájéki eloszlást? Ezen belszeri tumorok esetén előforduló bőráttétek részletes klinikopatológiai elemzése során nemcsak a kórboncolási, hanem a biopsziás eseteket is vizsgáltunk a Semmelweis Egyetem II. Patológiai Intézetének/PIBOI anyagában. Ennek során elsősorban a különböző primer daganatok esetén kialakuló bőráttétek relatív prevalenciáját elemeztük statisztikai módszerekkel, illetve az adott daganatok különböző bőrrégiók iránti preferenciáját vizsgáltuk.

Saját adataink mellett egy metaanalízis keretében ezeket a tényezőket kiterjesztett nemzetközi adatbázisokon is elemeztük.

Az emlő a belszervektől eltérően szoros anatómiai és fejlődéstani kapcsolatot mutat a regionális bőrállománnyal, így az emlőrák esetén kialakuló bőrérzettséget alapvetően más megközelítésben vizsgáltuk. Ezen betegcsoportban a bőrben kialakuló másodlagos daganatok egyaránt kialakulhatnak a betegség lokoregionális terjedésének illetve kiújulásának a részeként, de a belszeri daganatokhoz hasonlóan a bőr érintettség már a távoli áttétképződés részjelensége is lehet. Ezen folyamatok elkülönítését a jelenlegi protokollok alapvetően a kialakuló lézió lokalizációja alapján teszik meg, amely szerint a műtéti heg illetve mellkasfali bőr tumoros érintettsége a lokális recidíva kategóriába tartozik. Vizsgálatunkban a műtéti hegben illetve bőrben kialakuló emlőrák recidívák klinikopatológiai és biológiai jellemzőit hasonlítottuk össze az emlőállományt érintő recidív esetek paramétereivel. Különböző gépi tanulós modellekkel arra kerestük a

választ, hogy az ismert tumor jellemzők közül melyek bírnak prediktív értékkel a daganat további szervi áttétképzési potenciálját illetően.

A rendelkezésre álló primer tumor és recidíva szövettani minta párokon a rutinszerűen vizsgált biomarkerek mellett az emlőrákban előforduló egyik leggyakoribb szerzett genetikai eltérés, a PIK3CA mutáció analízisét is elvégeztünk, hogy felmérjük a mutációs státusz változását, és ennek esetleges prognosztikus szerepét az emlőrákok lokális recidíváiban.

2.1 Bőráttek epidemiológiája: után metasztázisok gyakoriságának vizsgálata az intézet kórboncolási adatbázisában

1. Milyen gyakorisággal mutatható ki bőráttek az áttétes szolid daganattal rendelkező elhunytak kórboncolása során?
2. Milyen gyakorisággal észlelhető bőrben kialakuló recidíva vagy átték az egyes primer tumor fajtákban?

2.2 Bőráttek klinikopatológiai jellemzőinek vizsgálata a belszervek primer szolid daganatai esetén

1. Milyen relatív prevalenciát mutatnak egyes tumortípusok után metasztázisai?
2. Mutatnak-e egyes daganattípusok különös preferenciát bizonyos bőrrégiókhoz az áttétképződés során?
3. Különbözik-e egyes tumortípusok bőrátteiteinek abszolút és relatív prevalenciája valamint anatómiai regionális eloszlása saját eseteink és az irodalomban fellelhető vizsgálati kohorszok között?

2.3 Emlőrák bőrt érintő lokális recidívainak prognózisát meghatározó tényezők vizsgálata

1. Emlőrák esetében az emlőparenchymában és a regionális bőrállományban kialakuló másodlagos daganat is lokális kiújulásnak minősül. Előrejelezhető-e a primer tumor klinikopatológiai jellemzőinek gépi tanulósos algoritmussal történő elemzésével a recidíva lokalizációja?
2. Előrejelezhető-e lokálisan recidíváló emlőrák klinikopatológiai jellemzőinek gépi tanulósos algoritmussal történő elemzésével a szervi áttétek kialakulása?
3. Kimutatható-e változás az emlődaganatokban vizsgált biomarkerek expressziójában a primer és a lokálisan recidíváló daganatok között?
4. Különbözik-e a PIK3CA mutációs státusz a primer tumor-recidív tumor mintapárokat vizsgálva a különböző lokalizációban jelentkező lokális recidívák esetén?

3. MÓDSZEREK

3.1. Bőráttek előfordulása a intézetünk kórboncolási adatbázisában

A II. számú Patológiai Intézet majd Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet (PIBOI) 1994-2023 közötti 30 éves időszakból rendelkezésre álló számítógépes kórboncolási adatbázisból kerestük ki azon eseteket az aM1 stádiumú szolid tumorok körében, amelyeknél bőráttek vagy bőrt érintő tumor kiújulás volt észlelhető a kórbonctani vizsgálat során. Vizsgáltuk ezen esetek eloszlását a primer tumor típusa tekintetében, illetve meghatároztuk az egyes tumor csoportokban a bőrmetasztázisok pontos prevalenciáját.

3.2 Bőrátteket adó belszervi tumorok kórboncolási és kórszövettani eseteinek klinikopatológiai és statisztikai elemzése

A retrospektív vizsgálatba az intézetünk biopsziás és autopsziás adatbázisából 1993 és 2010 között előforduló bőráttek eseteket válogattuk be, a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság által jóváhagyott protokoll alapján (TUKEB114/2012). A vizsgálat során csak a belszervek szolid típusú primer tumorainak bőrátteit elemeztük, a hematológiai, bőr, fej-nyaki, és emlőtumorseket nem vizsgáltuk, illetve kizárásra kerültek a műtési hegekben kialakult recidívák. A biopsziás minták között vékonytű aspirációs citológiai és szövettani minták egyaránt szerepeltek. A klinikai mintavételek esetében a klinikai adatbázisban, illetve kérésre feltüntetett adatokat vettük figyelembe, úgymint a bőráttek lokalizációja, a bőráttek jelentkezése és a primer tumor diagnózisa között eltelt idő, és az onkológiai kezelés adatai. Amennyiben a bőráttek mintavétele a primer tumor diagnózist követően 1 hónapon belül történt, ezen eseteket szinkron bőrátteknek tekintettük. A kórboncolási esetek között a kórbonctani jegyzőkönyv adatait vettük figyelembe az előbbi paraméterek tekintetében. A bőráttek eredetét a rendelkezésre álló anamnesztikus adatok figyelembevételével, a látott morfológiai képre alapozva adtuk meg, immuncitokémiai illetve immunhisztokémiai vizsgálatok csak a kérdéses esetekben erősítették meg a diagnózist. A bőráttek prevalenciáját a kórboncolási kohorsz alapján határoztuk meg. A

bőrátétek szervspecifikus relatív prevalenciájának meghatározásához az intézeti adatbázisunk teljes tumor mortalitási mutatóit használtuk fel.

Diagnosztikus immunhisztokémiai vizsgálatok a megfelelő szerv- és szövetspecifikus antitestekkel történtek, a felhasználási protokolloknak megfelelően, a Ventana ES automata immunfestő rendszeren. Az előhíváshoz az avidin-biotin peroxidáz rendszerhez tartozó protokollt használtuk.

Eseteink között az elérhető szövettani blokkokon vizsgálatunk során utólag CD31 és CD34, valamint D-240 ellenes antitestekkel (DAKO) végeztünk kiegészítő immunhisztokémiai reakciókat az esetleges nyirok- vagy vérér invázió kimutatására. A különböző primer daganatok bőrátétei eloszlásának statisztikai elemzését a chi-négyzet teszttel végeztük. Az eltéréseket $p < 0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak.

Metaanalízisünk során az intézeti adatainkat az irodalomban elérhető klinikopatológiai tanulmányok adataival együtt elemeztük. A bőrátétek relatív prevalenciáját 3 vizsgálat 10977 esetének elemzésével vizsgáltuk, míg a bőrátéteket adó egyes tumortípusok átéteinek regionális eloszlását 8 közlemény 444 esete alapján határoztuk meg.

3.3 Emlőállományt és bőrt érintő lokálisan recidiváló emlőrákok klinikopatológiai elemzése

3.3.1 Adatgyűjtés

Intézetünk adatbázisában 1993 és 2018 között 448 lokális emlőrák recidíva került diagnosztizálásra. Ezen esetek közül 154 esetben volt elérhető elégséges klinikai információ a primer tumort illetően, így vizsgálatunkba ezen esetek kerültek beválogatásra. A patológiai, illetve klinikai adatokat intézetünk saját számítógépes nyilvántartásából illetve a MEDSOL adatbázisból gyűjtöttük ki, a Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság által jóváhagyott protokoll alapján (ETT-TUKEB 14383/2017 és 17781-3/2024). A szövettani leletekben a hormon receptor státusz 1992-től, a HER2 meghatározás 2000-től volt elérhető.

A lokális recidíva meghatározása a Maastrichti Delphi Konszenzus leírás alapján történt(43). A lokális recidívamentes túlélést hónapban határoztuk meg, a primer tumor és az első jelentkező lokális recidíva időpontja között. A távoli metasztázismentes túlélést szintén hónapban határoztuk meg, a primer tumor és az első diagnosztizált távoli áttét időpontja között. A betegkövetési idő vége a betegek halálának időpontja, illetve 2022. november 30. volt.

A klinikai és patológiai adatok közül a következőket vettük figyelembe: életkor a primer tumor diagnózisa idején, patológiai stádium, onkológiai kezelések, szövettani típus és grade, nyirokér terjedés, sebészi felszínek, és a 4 rutin immunhisztokémiai marker alapján megállapított emlőrák szubtípus, a 2013-as St. Gallen konszenzus konferencia ajánlásai szerint(44):

Luminalis A (LUMA): ER és PgR pozitív, HER2 negatív, alacsony Ki67 érték (<20%)

Luminalis B – HER2 negatív (LUMB1): ER pozitív, magas Ki67 és/vagy PgR negatív/alacsony expresszió (<20%)

Luminalis B – HER2 pozitív (LUMB2): ER és HER2 pozitív

HER2 pozitív/hormon receptor negatív

Tripla negatív emlőrák (TNBC): hormon receptor és HER2 negatív.

3.3.2 PIK3CA mutáció analízis

Molekuláris patológiai vizsgálatot 34 primer tumor-recidíva mintapár esetében végeztünk retrospektív módon, a Cobas PIK3CA mutáció teszt (Roche) felhasználásával, a gyártó protokollja szerint. A teszt által kimutatható mutációk a következők: exon 1 (p.R88Q), exon 4 (p.N345K), exon 7 (p.C420R), exon 9 (p.E542K, p.E545 A/G/K, p.E545D, p.E546E/K/L/R) és exon 20 (p.M1043I, p.H1047R/L/Y, p.G1049R). A teszt érzékenysége >5% mutáns allél arány. PCR reakciónként 50 ng DNS-t használtunk 25 µl térfogatban. Az amplifikációt Cobas Z480 (Roche) valósídejű PCR berendezéssel végeztük. A mintákat háromszor futtattuk le. Az eredményeket a Cobas 4800 (Roche) szoftver 2.0 verziójával értékeltük ki.

3.3.3 Adatelemzés gépi tanulással

3.3.3.1 Adatelőkészítés

A három vagy több értékű kategórikus változók esetén „one-hot” kódolást végeztünk, mely során a változókat bináris változókká alakítottuk (0=hamis, 1=igaz). Ez a szokványos előkészítő eljárás a gépi tanulási algoritmusok esetén, amennyiben kettőnél több értékű kategórikus változókkal dolgozunk. A végső táblázat 154 sort (betegek) és 85 oszlopot (változók) tartalmazott.

3.3.3.2 Gépi tanulás

A tanítás futtatása előtt a betegeket training (n=124) és test (n=30) kategóriákba osztottuk. A bináris célváltozókat az XGBoost gépi tanulási módszerrel osztályoztuk. Hat bináris célváltozó (Rec_mamma, Rec_scar, Rec_cutan, Rec_multiple, Rec_Subtype switch és Met_bin) hat gépi tanulási (bináris klasszifikációs) feladatot határozott meg. A Met_bin célváltozó esetében csak azokat az eseteket (betegeket) vettük figyelembe, amelyeknél a metasztázis a recidívát követően alakult ki. A Met_bin esetében a primer tumor és recidiva tulajdonságokat vettük figyelembe, a fennmaradó esetekben, melyeknél a recidíva jellemző volt a célváltozó, csak a primer tumor jellemzőket használtuk. A training csoportban minden esetben 5-szörös keresztvalidálást végeztünk paraméter optimalizálás céljából, tízszer ismételve. A grid search során összesen 24 esetet vettünk figyelembe (max_d = 1,2,3,5 és n_est = 1,2,5,10,20,100). A ROC AUC szerint magas pontosságú modellek közül a legegyszerűbbeket választottuk (preferált max_d=1 és a legalacsonyabb n_est). Végül, a választott paramétereket tartalmazó végső modelleket újra-tanítottuk, amennyiben a ROC AUC értéke legalább 0,65 volt. Ez a kritérium teljesült a Met_bin (max_d=1, n_est=20), Rec_mamma (max_d=1, n_est=100) és Rec_scar (max_d=1, n_est=10) esetekben, és nem teljesült a fennmaradó esetekben.

3.3.3.3 Modell értelmezés

A gépi tanulós modellekben a bemeneti változók fontosságát a SHAP (SHapley Additive exPlanations) analízissel értékeltük. A SHAP értékek alapján megállapítható, hogy az egyes jellemzők mennyiben befolyásolják a kimenetet és meghatározható a jellemzők egymáshoz képesti prediktív értéke.

3.3.3.4 Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéshez a gépi tanuláshoz alkalmazott táblázat értékeit használtuk, kivéve azokat az eseteket, amelyekben neoadjuváns kezelés történt, illetve az első betegségkiújulás a távoli áttét volt. Két változó egymáshoz való összefüggését Fisher's exact tesztel vizsgáltuk amennyiben mindkét változó bináris volt, illetve kétoldalas t-tesztel, amennyiben az egyik változó bináris, a másik folytonos értéket vett fel, és Pearson's korrelációs koefficiens értéket ('r') számoltunk, amennyiben mindkét változó folytonos értéket vett fel. A pZ-értéket 0,05 alatt tartottuk szignifikáns eredménynek. A statisztikai elemzéshez a SciPy statisztikai modul (v1.7.1) `fisher_exact`, `ttest_ind` és `pearsonr` funkcióit használtuk. A távoli áttét mentes túlélést Kaplan-Meier görbékkel értékeltük, két csoport közötti túlélés összehasonlítást a log-rank tesztel végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Bőráttétek előfordulása a PIBOI kórboncolási adatbázisában

Intézetünk 1993-2022 közötti 30 éves kórboncolási adatbázisában 2515 elhunynál észleltünk távoli áttéket adó szolid daganatot. (aM1). Ezek között 78 esetben volt kimutatható áttét vagy recidíva képében megjelenő szekunder bőr érintettség (3,1%). A bőrrel közvetlen anatómiai kapcsolatot mutató szervek tumorait kizárva (melanoma, bőr karcinóma, emlőrák, fej-nyaki karcinómák), 2074 belszervi és mély lágyrész tumor között 41 bőráttét fordult elő (2%). A szekunder bőr érintettséget mutató daganatos esetek szervenkénti megoszlását a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2.táblázat: Bőrben kialakuló szekunder daganatok szervenkénti és összesített előfordulása Intézetünkben, 1993-2022

Primer tumor lokalizációja	Esetszám	Szekunder bőr érintettség (recidíva, áttét)	%
Bőr (melanoma)	46	8	17,4
Bőr (carcinoma)	3	1	33,3
Emlő	193	22	11,4
Fej-nyak	102	5	4,9
Lágyrész	13	1	7,7
Vese	57	3	5,3
Tüdő	481	14	2,9
Gynaecologiai	110	3	2,7
Máj-epeutak	183	4	2,2
Genitourinaris	226	4	1,8
Felső gasztrointesztinalis	241	4	1,7
Pancreas	301	4	1,3
Alsó gasztrointesztinalis	406	5	1,2
Egyéb	153	0	0

Összes szolid daganat	2515	78	3,1
Csak belszervi szolid daganatok	2074	41	2

4.2 Bőráttéket adó belszervi tumorok kórboncolási és kórszövettani eseteinek klinikopatológiai elemzése

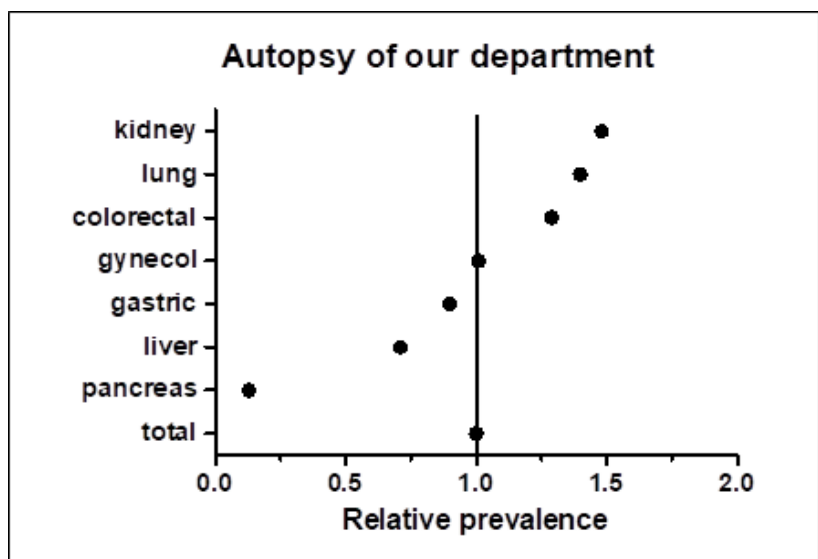
Az 1993-2010 közötti biopsziás és autopsziás adatbázisból a vizsgálatba bevont 80 páciens átlagos életkora 62,2 év volt (tartomány: 33-88 éves korig), 43 férfi és 37 nőbetegből származtak a minták. 27 esetben szövettani biopszia, 40 citológiai mintavétel, illetve 13 esetben autopsziás mintavétel igazolta a bőráttét jelenlétét. Mindegyik daganat hámeredetű tumor volt. 34 esetben (43%) a bőráttét jelentette a daganatos betegség első tünetét, 46 esetben metakron bőráttétek alakultak ki a primer tumor diagnózisát követő 2-154 (átlag: 23,6) hónapban. A primer tumor 42 esetben (53%) került sebészeti eltávolításra. Az esetek részletes klinikopatológiai jellemzőit a 3. táblázat tartalmazza.

3.táblázat: Bőrmetasztázist adó tumoros esetek klinikopatológiai jellemzői.

Primer tumor helye	Összes	Alsó gastro-intestinalis	Tüdő	Felső gastro-intestinalis	Vese	Máj	Női nemi szervek	Hasnyánymirigy	Alsó húgyutak prosztata
Esetszám	80	27	21	9	7	6	5	3	2
Kor	62,2 (33-89)	61 (36-80)	61,2 (41-89)	62,9 (33-88)	64,1 (59-76)	54,7 (33-71)	60,4 (34-77)	75 (68-80)	77,5 (74-81)
Nemi arány (F:N)	43:37	13:14	11:10	6:3	5:2	5:1	-	2:1	1:1
Biopszia módja									
Szövetten	27	12	2	3	4	3	3	1	1
Citológia	40	12	11	5	2	3	2	1	1
Kórboncolás	13	3	8	1	1	0	0	1	0
Primer tumor diagnózisa a bőrattét észlelése idején									
Nem ismert primer tumor	35	5	17	3	4	2	2	1	0
Ismert primer tumor	45	22	4	6	3	4	3	2	2
Primer tumor és	23,6	23 (2-108)	13,7	15,4 (6-26)	53	9,3	24	10	48

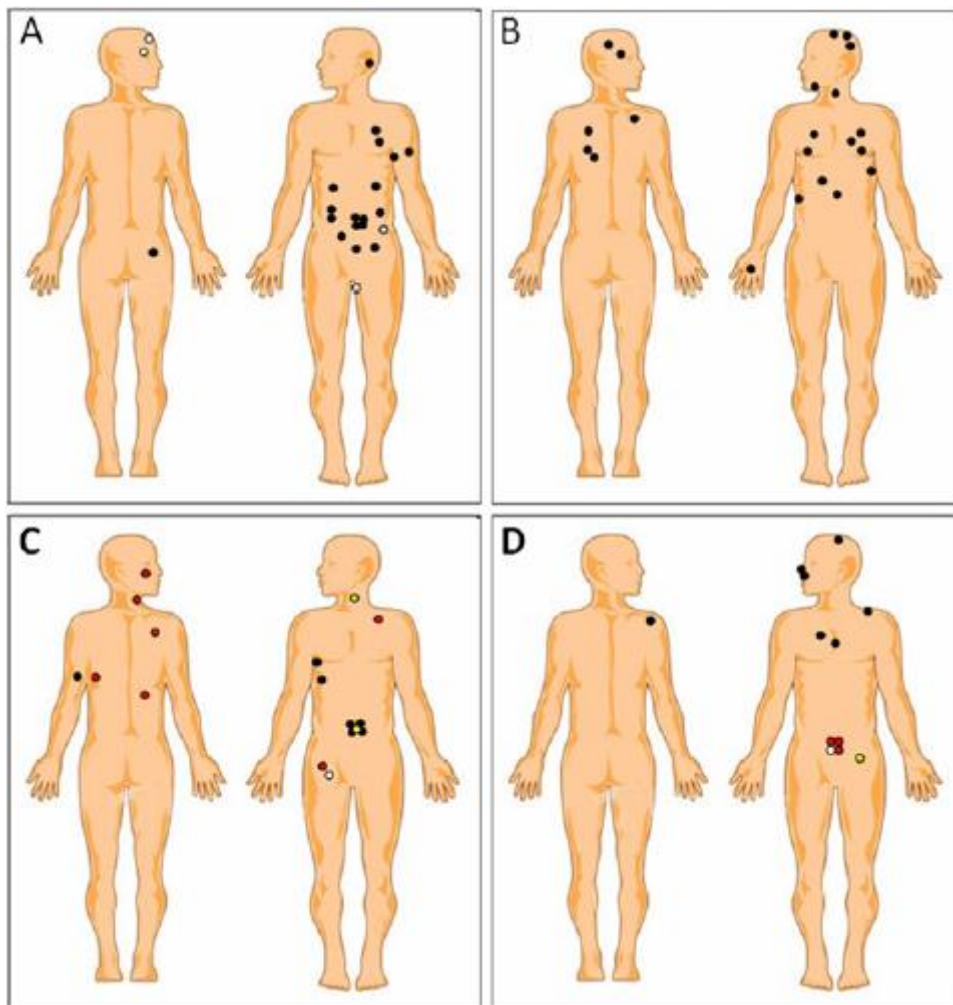
bőrátét között eltelt idő (hó)	(2- 154)		(10- 17)		(2- 15 4)	(4- 14)			
Primer tumor eltávolítás									
Sebészi rezekció	42	24	0	5	6	3	4	0	1
Inoperábi lis primer tumor	38	3	21	4	1	3	1	3	1

A leggyakoribb primer tumor lokalizáció a vastagbél volt, melyet a tüdő, a felső gasztrointesztinalis traktus, vese, máj, női belső genitáliák, hasnyálmirigy, prosztata és húgyhólyag követett. Az egyes tumorok esetében kialakuló bőrmetasztázisok relatív prevalenciáját a kórboncolási adatbázisban előforduló primer tumor gyakorisági adatok figyelembe vételével állapítottuk meg. Mindezek alapján a metasztatizáló tumoros esetekben veserák ad leggyakrabban, míg a hasnyálmirigy-rák legritkábban bőrátétet (1. ábra).



1. ábra: Egyes belszervi tumorok bőrátétéinek relatív gyakorisága(45)

Adataink alapján emellett a tüdő és a colorectalis tumorok mérsékeltebben erős, míg a májrák gyengébb preferenciát mutat a bőrát­tét képzés irányába. A kialakult bőrát­tétek pontos testtáji lokalizációja 74 esetben volt visszakövethető, ezeket a 2. ábrán tüntettem fel. A leggyakoribb testtáji lokalizáció a has bőre volt, ez 34 esetben volt érintett (42,5%). A mellkas és a fej-nyaki régió bőrében 15-15 esetben alakult ki áttét (18,75-18,75%). A végtagok és a genitáliák bőre mindössze 6 esetben tartalmazott bőrát­tétet (7,5%).



2. Ábra: Egyes belszervi tumorok bőrát­téteinek anatómiai lokalizációja a klinikai leírás, illetve kórbonctani külvizsgálat alapján(45). A: alsó gasztrointesztinális traktus, colon: fekete, rectum: fehér. B: Tüdő. C: Felső gasztrointesztinális traktus és máj, fekete: gyomor, fehér: nyelőcső, piros: máj. D: Női nemi szervek és urogenitalis traktus, fekete: vese, fehér: prosztata, piros: petefészek, sárga: hüvely

A bőráttek eloszlása a legtöbb primer tumor esetében mutatott specifikus jellemzőket, mely az alsó-felső testfél érintettség tekintetében volt kimutatható. A colorectalis daganatok 74,1%-a az alsó testfél bőrén képzett áttétet, míg a tüdődaganatok áttéteinek 90,5%-a a rekesz feletti bőrt érintette. A vese- és májtumorok bőráttelei a primer tumor elhelyezkedéséhez képest éppen ellentétes, azaz a rekesz feletti bőrterület felé mutattak preferenciát (85,8% és 60%). A bőráttek ilyen irányú eloszlása tehát erősen szignifikáns különbséget mutatott a különböző szervek tumorai között. Vizsgáltuk az áttetek ventralis/dorsalis, illetve a primer tumorhoz képesti azonos/ellenoldali eloszlását is, amelyek nem mutattak szignifikáns összefüggéseket (4. táblázat), ugyanakkor minden tumortípus esetében a ventralis testfél bőrállománya volt dominánsan érintett (84,7%).

A rendelkezésre álló 14 bőráttek szövettani blokkján végzett immunhisztokémiai reakciókkal 3 pulmonalis illetve intestinalis adenocarcinoma esetben (21,5%) tudunk nyirokér, és 1 colon adenocarcinoma esetben (7,1%) vérér inváziót kimutatni.

4. Táblázat: Bőráttek regionális eloszlása.

*: lateralitás: 10 vastagbél, 7 tüdő és 3 vesetumoros eset alapján

Bőráttek lokalizációja			<i>p</i>
	Felső testfél (supradiaphragmaticus)	Alsó testfél (infradiaphragmaticus)	
Primer tumor lokalizációja			
Alsó GI traktus	7 (25,9%)	20 (74,1%)	
Tüdő	19 (90,5%)	2 (9,5%)	
Felső GI traktus	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
Vese	6 (85,8%)	1 (14,2%)	
Máj	3 (60%)	2 (40%)	
Női nemi szervek	0	5 (100%)	
Összes	38 (56,7%)	29 (43,3%)	<i>p</i> =0,005
	Ventralis	Dorsalis	
Alsó GI traktus	26 (96,3%)	1 (3,7%)	

Tüdő	17 (81%)	4 (19%)	
Felső GI traktus	6 (85,8%)	1 (14,2%)	
Vese	6 (75%)	2 (25%)	
Máj	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
Összes	61 (84,7%)	11 (15,3%)	$p=0,228$
	Ipsilateralis	Contralateralis	
Összes*	9 (45%)	11 (55%)	$p=0,968$

Metaanalízisünkben saját vizsgálati eredményeink mellett az irodalomban elérhető tanulmányok adatait elemeztük.

Sajátunkon kívül két tanulmányban volt meghatározható a bőráttek gyakorisága a belszervi daganatok esetén: egy taiwani populációban végzett vizsgálat, valamint egy észak-amerikai populációban végzett felmérés adatai ismertek (46, 47). A bőráttek pontos anatómiai lokalizációja 3 független tanulmányban volt elérhető (12, 17, 22). Emellett külön vizsgáltuk a bőráttek anatómiai eloszlását a tüdőrákok, colorectalis carcinomák, veserákok és májrákok körében (17, 22, 47-52). Az alsó-felső testfél bőrének érintettségét a colorectalis tumorok, a felső gasztrointesztinális tumorok, a tüdőrákok, a veserákok és az urogenitalis daganatok csoportjában készült tanulmányok adatai alapján vizsgáltuk (17, 22, 49, 50, 52).

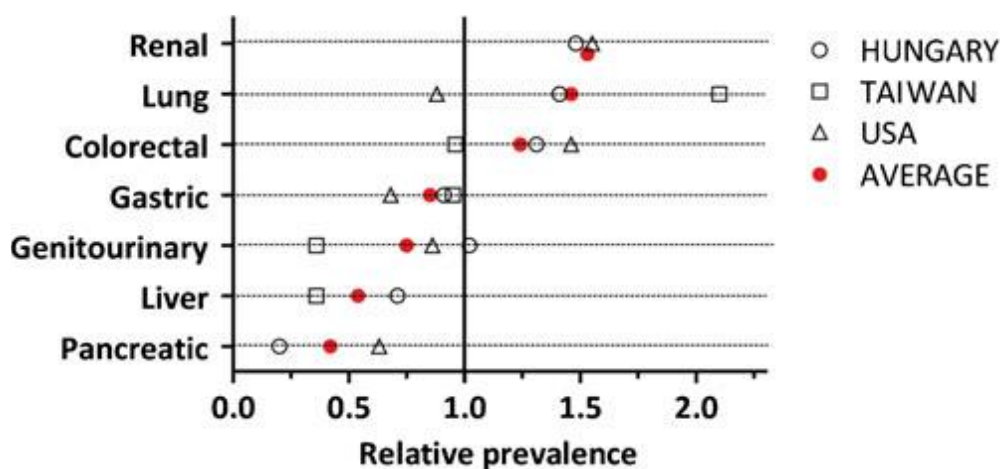
Az abszolút prevalencia adatait tekintve saját eredményeink a taiwani tanulmánnyal mutattak hasonlóságot, az észak-amerikai adatok magasabb előfordulást mutattak (5. táblázat)

5.Táblázat: bőráttek gyakorisága az egyes belszervek primer tumorai esetén. Saját vizsgálati eredményeink összevetése az irodalmi adatokkal
*: boncolási adatok 1993-2022

Vizsgálat/ esetszám	Alsó GI	Gyomor	Tüdő	Vese	Pancreas	Máj	Genitourinaris	Összes
------------------------	------------	--------	------	------	----------	-----	----------------	--------

Longbill et al. /2247	4,4%	2%	2,6%	4,6%	1,9%	-	2,6%	3%
Hu et al. / 6477	0,8%	0,8%	1,8%	-	-	0,3%	0,3%	0,8%
Saját kohorsz,* /2253	0,83%	0,88%	3,35%	3,77%	1,43%	0,73%	2,04%	1,8%

A relatív gyakoriságok tekintetében mindhárom tanulmányban, gyakorlatilag egyező mértékben, a veserákok mutatták a legmagasabb bőrättét képzési preferenciát. A tüdőrákok bőrättéteinek relatív gyakorisága a taiwani betegcsoportban, míg a vastagbélrákok relatív gyakorisága az észak-amerikai betegcsoportban mutatta a legmagasabb értéket. A legalacsonyabb relatív gyakoriság mindhárom tanulmányban a hasnyálmirigyrákos betegek csoportjában volt mérhető (3. ábra).



3.ábra: Egyes belszervi daganatok bőrättéteinek relatív előfordulási gyakorisága. Saját vizsgálati eredményeink összevetése az irodalmi adatokkal(53)

A bőrättetek lokalizációja a saját adataink mellett 3 további tanulmányból volt meghatározható, így összesen 286 esetet tudtunk feltüntetni. Ezek közül két tanulmányban a fej-nyaki régió, egy közleményben a végtagok bőre volt az áttétek által leginkább érintett terület (6. táblázat).

6.Táblázat: Belső szervek tumorok bőrátteinek testtájéki megoszlása. Saját vizsgálati eredményeink összevetése az irodalmi adatokkal

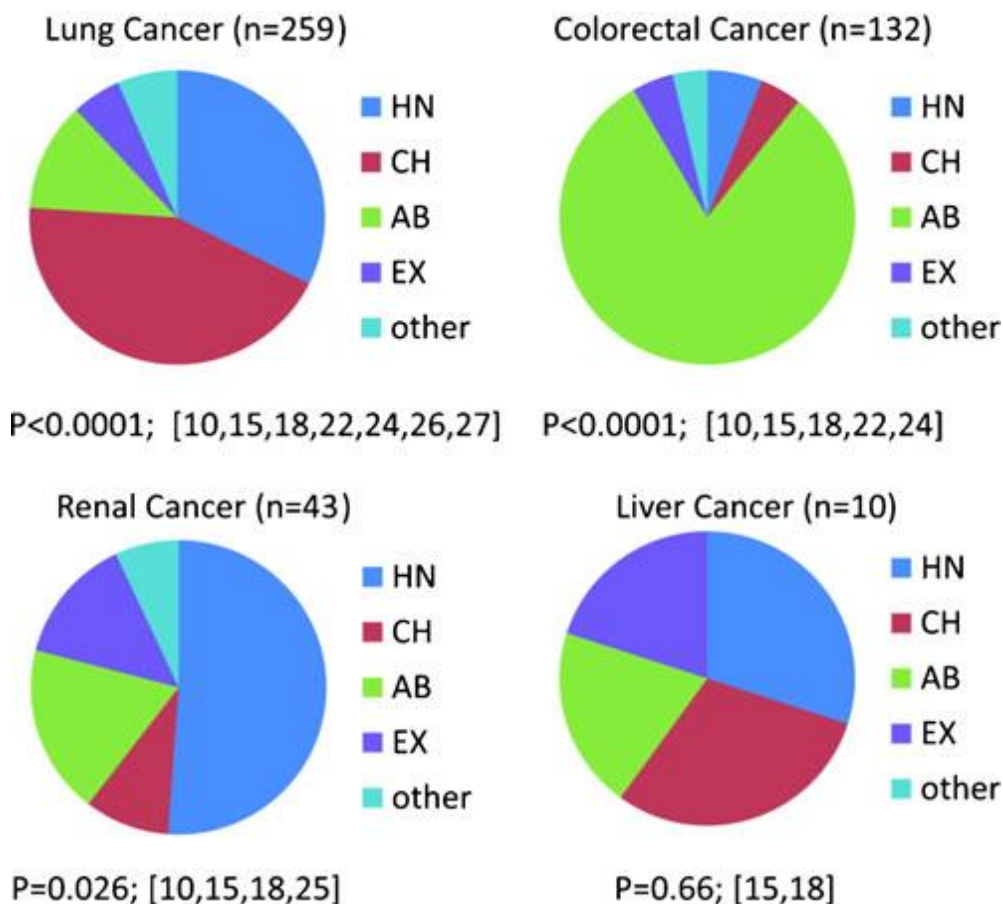
Testtájék	Alcaraz et al.	Saeed et al.	Fernandez et al.	Saját adatok
Fej-nyak	42%	37%	25%	21%
Mellkas	21%	14%	8%	25%
Has	30%	25%	26%	44%
Végtagok	6%	25%	31%	5%

A bőráttek felső- és alsó testféli megoszlását 174 eset adatainak felhasználásával tudtuk megvizsgálni. Szignifikáns összefüggés mutatkozott a vastagbél és urogenitális daganatok alsó testféli, illetve a tüdő és vesedaganatok áttéteinek felső testféli dominanciáját illetően, míg a felső gasztrointesztinális tumorok áttétei véletlenszerű felső- és alsó testféli bőrtájék érintettséget mutattak (7. táblázat).

7.táblázat: belső szervek tumorok bőrátteinek alsó és felső testfél közötti megoszlása

Primer tumor lokalizáció (összes=174)	Testfél	Esetszám (%)	<i>p</i>
Colorectalis	Felső	16 (33,3)	<0,001
	Alsó	32 (66,6)	
Felső tápcsatorna	Felső	12 (48)	0,365
	Alsó	13 (52)	
Tüdő	Felső	39 (86,7)	<0,0002
	Alsó	6 (13,3)	
Vese	Felső	26 (83,9)	<0,0002
	Alsó	5 (16,1)	
Egyéb urogenitalis	Felső	5 (20)	<0,0001
	Alsó	20 (80)	

Az egyes tumortípusok bőrátételeinek pontos testtájéki megoszlását 444 eset adatainak felhasználásával a 4. ábra foglalja össze.



4 ábra. Egyes belszervi daganatok bőrátételeinek regionális megoszlása saját és nemzetközi adatok összesítése alapján (n=444). HN= fej-nyaki régió, CH= mellkasi régió, AB: hasi régió, EX: végtagok bőre. (53)

4.3 Emlőállományt és bőrt érintő lokálisan recidiváló emlőrákok vizsgálata

4.3.1 Klinikopatológiai jellemzők

A vizsgálatba bevont 154 beteg átlagos életkora 54 év volt az emlőrák diagnózisának megállapításakor (tartomány: 30-91 év). Minden páciens nő volt. A daganat recidívák 73 betegnél a maradék emlőállományban, 63 betegnél a műtéti heggyel összefüggésben és 18 betegnél heghez nem társulóan a mellkasfal ép bőrében jelentkeztek. Az átlagos követési idő 133,16 hónap volt (13 és 429 hónap közötti követési idő). A lokális kiújulás átlagos kialakulási ideje 71,63 hónap volt (kiújulás ideje 3 és 278 hónap között). Korai rekurrencia (kiújulás ideje 3-24 hónap között) 46 betegnél alakult ki (az esetek 29,9%-a), közepes idejű rekurrenciát (25-60 hónap közötti kiújulás) észleltünk 40 esetben (26%), míg 68 betegnél (44,2%) 60 hónapon túli késői rekurrencia alakult ki. Ismétlődő lokális recidíva 51 betegnél (33,1%) volt észlelhető a követési idő alatt. A legkésőbbi lokális recidíva a primer daganatot követően 23 évvel jelentkezett. A vizsgált 154 beteg közül 33 betegnél észleltünk 10 évet meghaladó betegségmentes túlélést. 91 betegnél (59,09%) alakult ki szervi áttét a lokális recidívával szinkron vagy metakron módon. A távoli áttét átlagosan 28,45 hónappal a recidíva után került felismerésre (0-170 hónap között). A primer daganatokat illetően a tumorok 70%-a I. és II. stádiumban került felfedezésre. A tumorok 79,3%-a nem speciális típusú emlőrák volt, 11,7%-ban lobularis, 9%-ban egyéb szövettani típusú daganat került leírásra. A 138 ismert hormonreceptor státusz alapján a tumorok 75,3%-a mutatott hormon receptor pozitivitást, HER2 pozitivitás 15 esetben volt kimutatható. 83 esetben álltak rendelkezésre az immunhisztokémiai vizsgálatok a primer tumor és a recidíva szövettani mintáján is. Ezen esetek 36,1%-a mutatott szubtypus váltást, ilyenkor a daganat döntően a luminalis csoporton belül mutatott változást. 63,9%-ban a primer tumor és recidíva szubtypusa azonos maradt.

Minden esetben megtörtént a primer tumor sebészi eltávolítása: 89 esetben emlőmegtartó műtét (58,2%), a fennmaradó 64 esetben mastectomia történt (41,8%), 1 esetben a műtét típusáról nem volt elérhető adat. Endokrin terápia a betegek 60%-nál történt, kemoterápiát 61,8%-ban, biológiai terápiát 8%-ban, sugárterápiát 75,2%-ban alkalmaztak. Az esetek klinikopatológiai jellemzőit a 8. táblázatban foglaljuk össze.

8.táblázat. Lokálisan recidiváló emlőrákos betegek klinikopatológiai jellemzőinek összefoglalása. Az utolsó oszlopban szereplő p érték az adott jellemző és a lokális recidíva típusának (emlőállomány vs. nem-emlőállomány) összefüggését mutatja.

Jellemző	Összes	Emlőállomány	Műtéti heg	Mellkas (nem heg)	bőr Emlő heg/bőr recidiva vs.
	Betegek száma (%)				p-value
Összes	154	73 (47,4)	63 (40,9)	18 (11,7)	
Kor					ns.
< 35	7 (4.5)	1 (1.4)	5 (7.9)	1 (5.6)	(Cont.)
35-49	52 (33.8)	30 (41.1)	16 (25.4)	6 (33.3)	
50-69	79 (51.3)	39 (53.4)	31 (49.2)	11 (61.1)	
70≤	16 (10.4)	3 (4.1)	11 (17.5)	0	
Primer tumor – recidiva jelentkezése között eltelt idő					0.001983
0-24 hó	46 (29.9)	13 (17.8)	23 (36.5)	10 (55.6)	(Cont.)
25-60 hó	40 (26.0)	20 (27.4)	18 (28.6)	2 (11.1)	
60< hó	68 (44.2)	40 (54.8)	22 (34.9)	6 (33.3)	
Távoli áttét					7.19E-07
Igen	91 (59.1)	28 (38.4)	47 (74.6)	16 (88.9)	
nem	63 (40.9)	45 (61.6)	16 (25.4)	2 (11.1)	
Lymphovascularis invasión (primer tumor)					0.01776
Igen	36 (50.0)	12 (34.3)	18 (62.1)	6 (75.0)	
Nem	36 (50.0)	23 (65.7)	11 (37.9)	2 (25.0)	
n/a	82	38	34	10	
Hisztológiai típus (primer tumor)					ns.
NST	115 (79.3)	54 (80.6)	49 (81.7)	12 (66.7)	(NST vs ILC)
ILC	17 (11.7)	5 (7.5)	7 (11.7)	5 (27.8)	
Egyéb	13 (9.0)	8 (11.9)	4 (6.7)	1 (5.6)	
n/a	9	6	3	0	
Hormon receptor státusz (ER és/vagy PgR a primer tumorban)					ns.

HR pos	104 (75.3)	46 (74.2)	47 (79.7)	11 (64.7)	(HR pos vs HR neg)
HR neg	34 (24.7)	16 (25.8)	12 (20.3)	6 (35.3)	
n/a	16	11	4	1	
Immunofenotípus csoport (primer tumor)					ns.
LumA	28 (25.4)	12 (25.0)	15 (31.2)	1 (7.1)	
LumB1	39 (35.5)	18 (37.5)	15 (31.2)	6 (42.9)	
LumB2	9 (8.1)	2 (4.2)	6 (12.5)	1 (7.1)	
HER2	6 (5.5)	3 (6.3)	3 (6.2)	0 (0.0)	
TNBC	28 (25.4)	13 (27.1)	9(18.8)	6 (42.9)	
n/a	44	25	14	4	
pT – primer tumor					1.52E-06
PST	21 (16.4)	3 (5.1)	10 (18.9)	7 (46.7)	Cont.
Tx	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (6.7)	
T1	47 (36.7)	34 (57.6)	11 (20.8)	2 (13.3)	
T2	42 (32.8)	21 (35.6)	17 (32.1)	4 (26.7)	
T3	11 (8.6)	1 (1.7)	9 (17.0)	1 (6.7)	
T4	5 (3.9)	0 (0.0)	5 (9.4)	0	
n/a	26	14	10	3	
pN – primer tumor					3.37E-05
PST	21 (16.5)	3 (5.3)	11 (20.0)	7 (46.7)	Cont.
N0	56 (44.1)	37 (64.9)	15 (27.3)	4 (26.7)	
N1	31 (24.4)	12 (21.1)	17 (30.9)	2 (13.3)	
N2	16 (12.6)	5 (8.8)	10 (18.2)	1 (6.7)	
N3	3 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (6.7)	
n/a	27	16	8	3	
Grade – primer tumor					ns.
Grade 1	31 (23.8)	14 (23.0)	13 (24.1)	4 (26.7)	(Cont.)
Grade 2	53 (40.8)	28 (45.9)	21 (38.9)	4 (26.7)	
Grade 3	46 (35.4)	19 (31.1)	20 (37.0)	7 (46.7)	

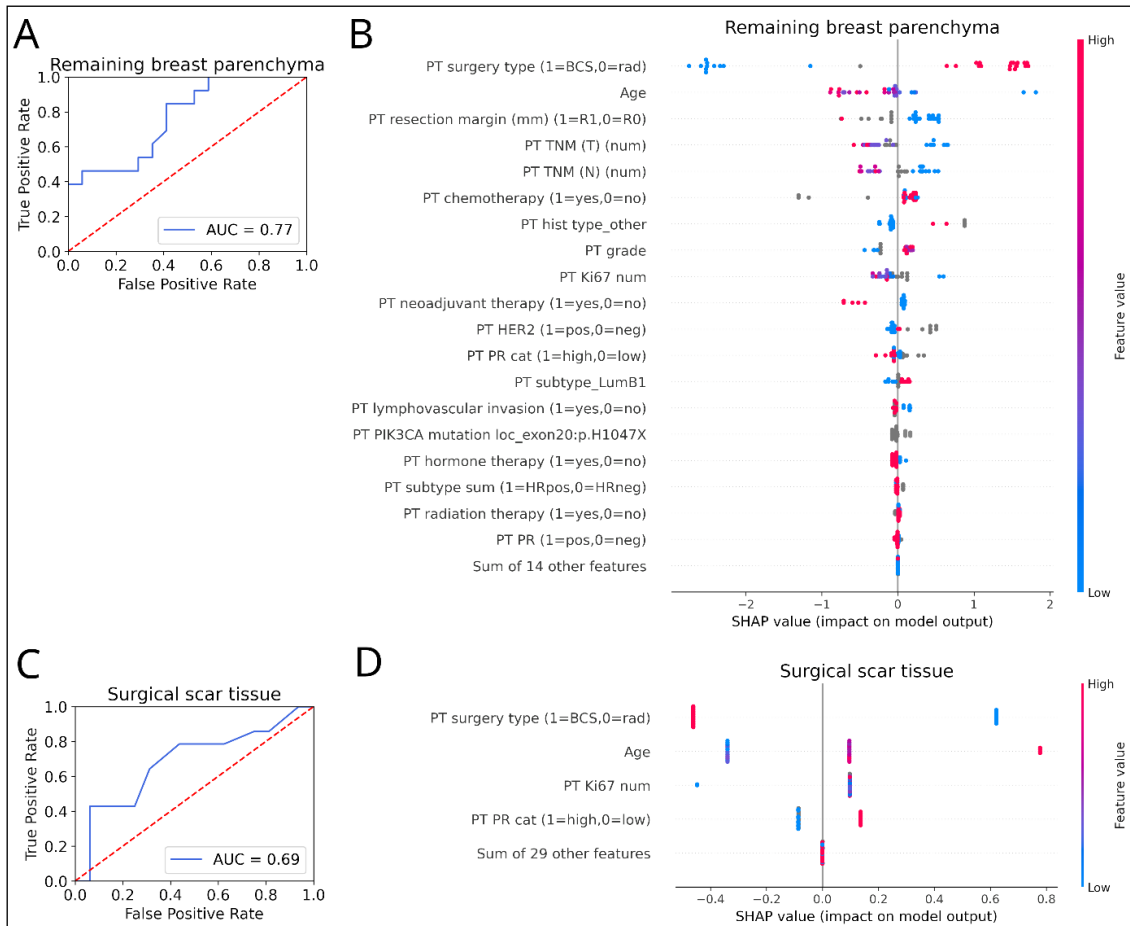
n/a	24	12	9	3	
Ki67 értéktartomány– primer tumor					ns.
magas (20+)	58 (55.2)	26 (53.1)	23 (52.3)	9 (75.0)	(magas vs alacsony)
alacsony (0-19)	47 (44.8)	23 (46.9)	21 (47.7)	3 (25.0)	
n/a	49	24	19	6	
Primer műtét típusa					2.69E-14
Emlőmegtartó (BCS)	89 (58.2)	65 (89.0)	17 (27.4)	7 (38.9)	(BCS vs Mastectomy)
Mastectomy	64 (41.8)	8 (11.0)	45 (72.6)	11 (61.1)	
n/a	1	0	1	0	
Rezekciós szél– primer tumor					ns.
R0	100 (92.6)	53 (98.1)	37 (90.2)	10 (76.9)	(R0 vs R1)
R1	8 (7.4)	1 (1.9)	4 (9.8)	3 (23.1)	
n/a	46	19	22	5	
Neoadjuváns/adjuváns kemoterápia					ns.
Igen	84 (61.8)	36 (55.4)	35 (64.8)	13 (76.5)	(igen vs nem)
Nem	52 (38.2)	29 (44.6)	19 (35.2)	4 (23.5)	
n/a	18	8	9	1	
Endokrin terápia					ns.
Igen	81 (60.0)	36 (56.3)	36 (66.7)	9 (52.9)	(igen vs nem)
Nem	54 (40.0)	28 (43.8)	18 (33.3)	8 (47.1)	
n/a	19	9	9	1	
Biológiai terápia					ns.
Igen	11 (8.0)	5 (7.7)	6 (10.9)	0 (0.0)	(igen vs nem)
Nem	126 (92.0)	60 (92.3)	49 (89.1)	17 (100.0)	
n/a	17	8	8	1	
Sugárterápia					ns.
Igen	100 (75.2)	49 (79.0)	37 (68.5)	14 (82.4)	(igen vs nem)
Nem	33 (24.8)	13 (21.0)	17 (31.5)	3 (17.6)	

n/a	21	11	9	1	
Immunfenotípus váltás a recidív tumorban					ns.
Igen	30 (36.1)	17 (38.6)	10 (30.3)	3 (50.0)	(igen vs nem)
Nem	53 (63.9)	27 (61.4)	23 (69.7)	3 (50.0)	
n/a	71	29	30	12	
Többszörös recidíva					ns.
Igen	51 (33.1)	19 (26)	28 (44.4)	4 (22.2)	(igen vs nem)
Nem	103 (66.9)	54 (74)	35 (55.6)	14 (77.8)	

4.3.2 Prognosztikai tényezők azonosítása gépi tanulásos és hagyományos statisztikai módszerekkel lokálisan recidiváló emlőrákok esetén

4.3.2.1 Emlőrák lokális recidíva típusának előrejelzése

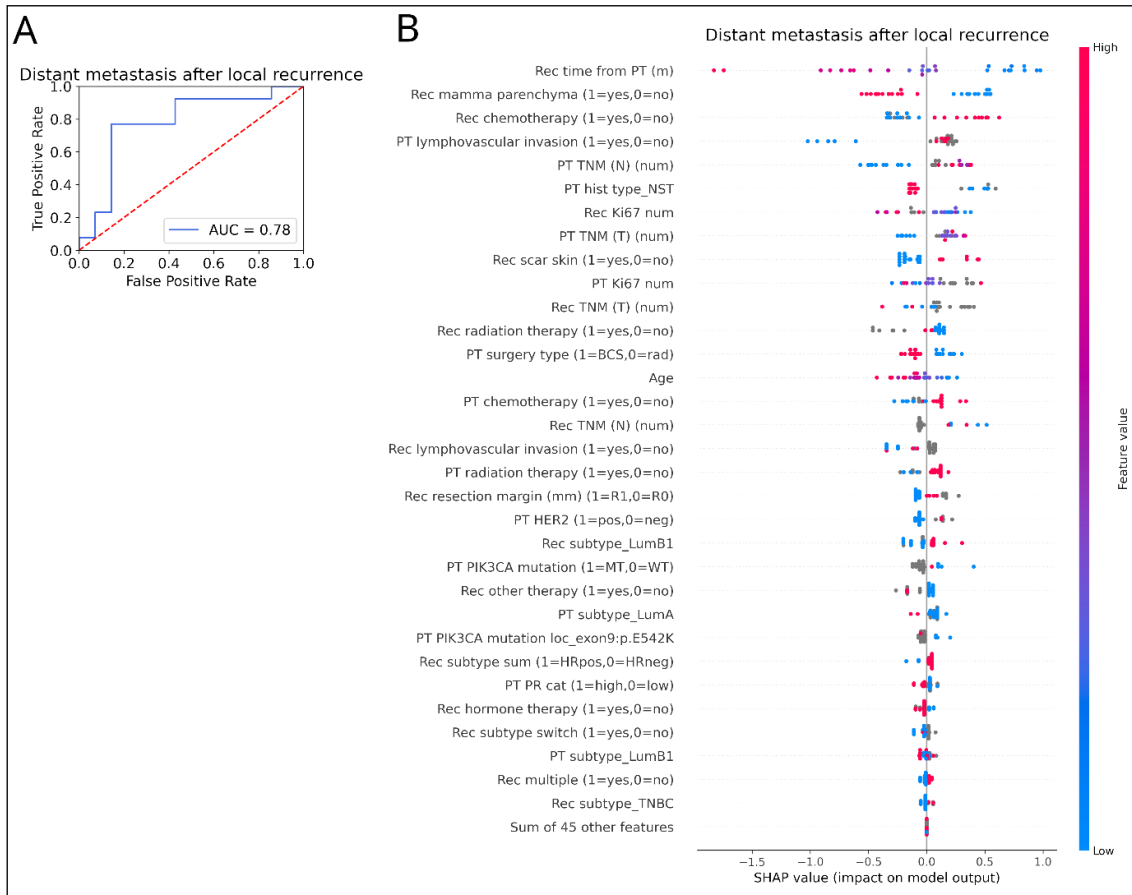
A lokális recidívák típusának (emlőszövet, heg, bőr) előrejelzéséhez a gépi tanulásos módszerben a primer tumor ismert jellemzőit használtuk fel. Véletlenszerűen történt 124 illetve 30 eset kiválasztása a training illetve testing csoportokhoz. Többféle klasszifikációs protokollt alkalmaztunk a tanításhoz (XGBoost jellemző szelekcióval és anélkül, random forrest). A training csoporton történő optimalizálást követően a legalkalmasabb modellt alkalmaztuk a független teszt csoporton. A különböző modelleket egymástól függetlenül vizsgáltuk, és a legalább 0,7 ROC AUC értéket követletünk meg. A modell prediktív értéke az emlőállományban kialakult recidívákat illetően 0,77 volt, a használt 19 érték közül a legfontosabb prediktív jellemzőknek a sebészi műtét típusa (emlőmegtartó műtét vs. mastectomia), az életkor és a rezekciós szél állapota bizonyultak. A sebészi hegben kialakult recidívák előrejelzésében a modell 0,69 értéket adott. A modell négy jellemzőt használt ebben a csoportban, ezek a sebészeti műtét típusa, életkor, Ki67 érték és progeszteron receptor státusz voltak (5. ábra).



5.ábra. Emlőrák lokális recidíva helyének predikciója gépi tanulással. (A) Az előrejelzés eredményessége az emlőállományon belül kialakult tumor kiújulás tekintetében. (B) Egyes jellemzők prediktív értéke az emlőállományon belül kialakult tumor kiújulás tekintetében. A diagram bal és jobb oldalán elhelyezkedő pontok az egyes teszt eseteket reprezentálják, a bal oldal a negatív, a jobb oldal jelenti a pozitív hatást. Minél távolabb esik a pont a 0 vonaltól, annál jelentősebb a prediktív érték. A kék szín az alacsony, a piros szín a magas értékét jelzi az adott jellemzőnek a teszt esetre nézve (a szürke pontok a hiányzó értékeket jelzik). (C) Az előrejelzés eredményessége a sebészi hegben kialakult tumor kiújulás tekintetében. (D) Egyes jellemzők prediktív értéke a sebészi hegben kialakult tumor kiújulás tekintetében.(54)

4.3.2.2 Emlőrák lokális recidívát követő távoli áttét előrejelzése gépi tanulással

A távoli áttétek előrejelzésében mind a primer tumor, mind a lokális recidíva jellemzőit vizsgáltuk. Ugyanazt a training és teszt csoport elosztásokat használtuk, mint a fentiekben. A lokális recidívát követő távoli áttét kialakulásának előrejelzési értéke 0,78-nak adódott. A modell 32 klinikopatológiai jellemzőt vizsgált, melyek közül a legjelentősebbeknek a lokális recidíva kialakulásának ideje a primer diagnózishoz képest, a lokális recidíva lokalizációja, és a kemoterápia alkalmazása voltak. Késői lokális recidíva és az emlőállományban kialakuló tumor kiújulás esetén kisebb arányban alakult ki távoli áttét, míg a kemoterápiát kapó csoportban nagyobb valószínűséggel jelentkezett szervi disszemináció (6. ábra).



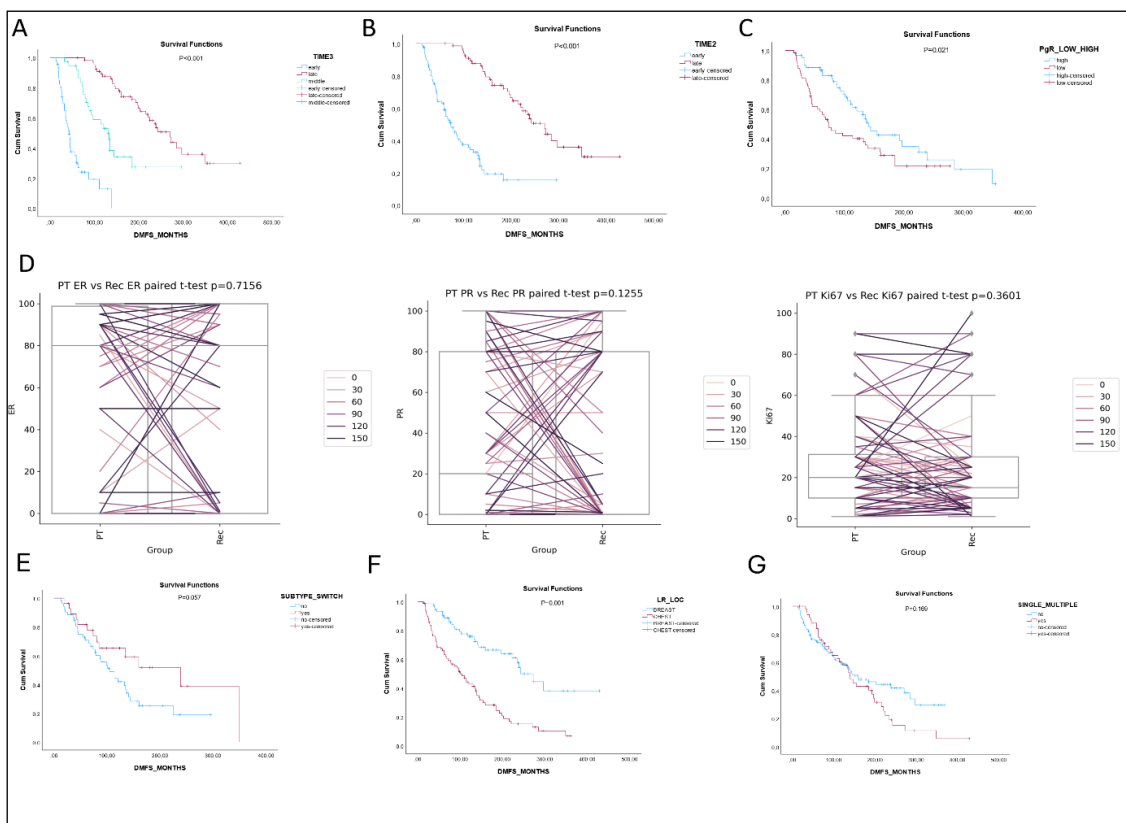
6.ábra. Távoli áttét kialakulásának előrejelzése gépi tanulással lokálisan recidiváló emlőrákok esetén. (A) Az előrejelzés eredményessége távoli áttét kialakulásában. (B) Egyes jellemzők prediktív értéke a távoli áttét előrejelzésének tekintetében.(54)

4.3.3 Túlélési adatok elemzése lokálisan recidiváló emlőrákokban

Kaplan-Meier analízissel a gépi tanulós modellben kapott adatokkal korreláló eredmények születtek. A távoli áttétek jelentkezését illetően a legerősebb prediktív faktornak a primer tumor diagnóza és a lokális recidíva jelentkezése között eltelt idő bizonyult. Korai recidívák esetén szignifikánsan rosszabb betegségmentes túlélési értékek adódtak ($p < 0,001$) (7. ábra A és B része). További negatív prognosztikus faktornak bizonyult a primer tumorban kimutatott alacsony progeszteron receptor expresszió ($< 20\%$) ($p = 0,021$) (7. ábra C része). Az emlőrák lokális recidíva típusát illetően a sebészi hegben jelentkező kiújulás esetén rosszabb távoli áttétmentes túlélési értéket észleltünk, az emlőállományban kialakuló recidívákhoz képest ($p = 0,001$) (7. ábra F része).

A primer tumor és recidívapárok esetében megvizsgáltuk a daganatok immunfenotípusában bekövetkező változásokat is. Mindkét tumor szövettani mintájának immunhisztokémiai vizsgálati eredményei 83 esetben voltak elérhetőek. Immunfenotípus egyezést 53 tumor pár esetében találtunk (63,9%), az eredményeket grafikusán is megjelenítettük (7. ábra D része). Az egyező, illetve immunfenotípust váltó recidívát mutató betegek csoportjai között nem találtunk szignifikáns különbséget a távoli áttétmentes túlélési adatokban.

További vizsgált paraméterünk a lokális recidívák időbeli eloszlása volt. Többszörös metakron daganat kiújulást 51 emlőrákos betegnél találtunk (33,11%). Nem találtunk szignifikáns különbséget a távoli áttétmentes túlélési időben azon betegek csoportjában akiknél egyszer vagy több esetben alakultak ki lokális recidívák. (7. ábra G része). Ugyanakkor a lokalizációk szerint vizsgálva, a sebészi hegben kialakuló daganat kiújulás esetén gyakrabban tapasztaltuk többszöri recidíva jelentkezését (28/63 eset, 44,4%), mint azoknál akiknél az emlőállományban történt recidíva (19/73 eset, 26%). A daganat szubtypusokat vizsgálva, a többszörösen recidiváló csoportban a luminalis B1 típusú daganatok aránya jelentősen magasabbnak adódott (22/35, 62%), mint a csak egy esetben recidiváló tumoroknál (26/85, 30,6%).



7.ábra. Klinikopatológiai jellemzők hatása a távoli metasztázismentes túlélésre lokálisan recidiváló emlőrákok esetén. (A) és (B) Daganat kiújulás idejének hatása a metasztázismentes túlélésre. (C) Primer tumor PgR státuszának hatása a metasztázismentes túlélésre. (D) és (E-F-G) ER, PgR és Ki67 értékek változásának hatása a metasztázismentes túlélésre.(54)

4.3.4 PIK3CA mutáció elemzése lokálisan recidiváló emlőrákokban

A PIK3CA mutáció elemzést 34 primer tumor-recidív tumor szövettani blokk páron tudtuk elvégezni. 14 primer tumor (41,1%), illetve 12 recidív tumor (35,2%) mintában volt kimutatható patogén mutáció jelenléte. A primer tumorokban észlelt leggyakoribb PIK3CA mutáció a 9-es exon E542K/E545K mutációja volt, melyet 10 esetben észleltünk, 3 esetben a 20-as exon H1047XR/H1047L mutációja és 1 esetben a 7-es exon C420R mutációja került detektálásra. A recidív tumorok mintáiban 8 esetben a 9-es exon, 3 esetben a 20-as exon és 1 esetben a 7-es exon mutációja alakult ki. A mintapárok között 8 esetben (23,5%) fordult elő eltérés a PIK3CA mutációs státuszában, előfordult vad-

típusról mutáns típusra váltás és vica versa, valamint egy esetben a PIK3CA mutáció típusa változott (9. táblázat).

9.táblázat: PIK3CA mutációs státusz eltérést mutató primer tumor-recidiva párok főbb klinikopatológiai jellemzői

Eset	Műtét típusa	Tumor	Tumor lokalizáció	Szövettan i típus	IHC	Recidiva kialakulási idő (hó)	PIK3CA status	Patogén mutáció típusa
1	M	P	Jobb BFQ+BAQ (kétgócú)	kevert NST+ILC	Lum A		MT	exon9, p.E545 X
		R	heg	NST	LumA	48	MT	exon20, p.H104 7X
2	M	P	jobb centralis	NST	LumA		WT	
		R	többgócú heg	NST	LumA	111	MT	exon9, p.Q546 X
3	M	P	bal diffúz	ILC	LumA	32	MT	exon9, p.E542 K
		R	többgócú heg	ILC	LumA		WT	
4	M	P	bal diffúz	NST	LumB1	21	MT	exon9, p.E542 K

		R	scar	NST	LumB1		WT	
5	BCS	P	bal centralis	NST	LumA	41	MT	exon20, p.H104 7X
		R	bal centralis	NST	LumA		WT	
6	BCS	P	bal BFQ	NST	LumA	46	MT	exon9, p.E542 K
		R	bal BQ	NST	LumA		WT	
7	BCS	P	jobb KFQ	NST	LumA	56	WT	
		R	jobb KQ	NST	LumA		MT	exon9, p.E545 X
8	BCS	P	bal KFQ	micropapil laris cc	LumA	94	WT	
		R	axillaris heg	micropapil laris cc	LumA		MT	exon20, p.H104 7X

P: primer tumor, R: recidiva, M: mastectomia, BCS: emlőmegtartó műtét, BQ: belső quadránsok, KQ: külső quadránsok, BFQ: belső felső quadrans, BAQ: belső alsó quadrans, KFQ: külső felső quadrans.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 A bőráttétek gyakorisága

A malignus daganatok áttétképzési gyakoriságát a XX. század második felében kezdték vizsgálni nagy esetszámú kohorszokban, az első évtizedekben autopsziás esetek adatait dolgozták fel elsősorban. Az első, bőráttétek előfordulását vizsgáló átfogó klinikopatológiai tanulmány Olive Gates 1937-ben megjelent közleménye volt, amelyben 80000 sebészi minta és 2298 autopsziás eset között előforduló kután metasztázisokat gyűjtötte össze (55). A boncolási esetek 2,3%-ában fordult elő a bőr tumoros érintettsége, ezek között minden tumortípus szerepelt, beleértve a vérképzőszervi daganatokat is. Az esetek mintegy 90%-át kitevő carcinomák csoportjában 2% volt a kután áttétek gyakorisága, a primer tumorok között az emlőrák volt a leggyakoribb, a maga 58%-ával. Abrams és munkatársai 1000 olyan boncolási esetet vizsgáltak, amelynél carcinoma volt a primer daganat szövettani típusa, az eredményeiket 1950-ben közzétették (56). A bőrmetasztázis gyakorisága 4,4% volt, az észlelt bőráttétek mintegy $\frac{3}{4}$ része emlőrákból származott. Reingold 1965-ben megjelent tanulmányában 2300 autopsziás eset adatait dolgozta fel, melyek között emlőrák nem szerepelt, kizárólag belszervi daganatok, amelyek között 1,4%-os gyakorisággal találtak bőráttétet (57). Winer és munkatársai hasonló esetszámú belszervi tumoros eset között 0,7%-nál észlelt bőráttétet (58). Reingold az alacsony prevalencia kapcsán megjegyzi, hogy a boncolások során a bőr vizsgálata kisebb figyelmet kap, a bőráttétek célzott keresése eredményez nagyobb arányú előfordulást.

Az utóbbi évtizedekben a bőráttétek gyakoriságával foglalkozó tanulmányok, hasonlóan általában a tumor epidemiológiai vizsgálatokhoz, a rákregiszterek adatbázisából származó esetszámokkal dolgoztak. Az egyik leggyakrabban hivatkozott forrás ezek közül Lookingbill és munkatársainak az 1993-ban közzétett tanulmánya, mely 4020 metasztatikus szolid tumor bőráttéteit gyűjtötte össze (47). A teljes esetszámra tekintve 10,4% arányban találtak kután metastasist, mely esetekben az emlőrák és a melanoma képviselte a primer tumorok 68,8%-át. Csak a zsigeri szervekből kiinduló daganatokat tekintve, a bőráttétek gyakorisága 3 % volt.

Chu-Sung Hu és munkatársai a taiwani Kaohsiung Egyetemen az 1986-2006-ig terjedő időszakban 12146 szolid tumor fordult elő, és ebben a időszakban 124 bőráttétet identifikáltak (1,02%) (46). Ezek háttérében 41,1%-ban állt emlőrák. Az emlőrákos és szájüreg/garatrákokat nem számolva, az egyéb belszervi tumorokat alapul véve a bőráttétes esetek aránya 0,7%-nak adódott.

Az újabb, XXI. században született tanulmányok klinikai betegcsoportban, általában bőrgyógyászati biopsziás centrumokban mérték fel a bőrmetasztázisok előfordulását (59, 60).

A saját kórboncolási adatbázisunk alapján megállapított 3,1%-os teljes, és a 2%-os zsigeri malignitások körében előforduló bőráttét prevalencia a korai autopsziás adatokkal korrelál, és nem pedig az újabb, klinikai tanulmányokban leírtakkal.

Összességében tehát, az irodalmi adatok között a bőráttét gyakoriság nagyban függ attól, hogy mikor és milyen adatbázis került vizsgálatra, és abban milyen volt a primer daganatok összetétele. Az összes malignus daganattípust vizsgáló közleményben a múlt század középső időszakában észlelt 2% körüli szintről napjainkra 10% körüli szintre emelkedett a daganatos bőr érintettség aránya, elsősorban az onkológiai betegek hosszabb túlélésének, illetve a precízebb diagnosztikai eszközöknek köszönhetően. Saját intézetünkben a bőráttétek gyakoriságának meghatározása a kórboncolási adatbázis alapján történt, a vizsgált 1993-2023 közötti időszakban 2254 elhunyt esetében fordult elő metasztatikus szolid tumor (aM1), melyek közül összesen 3,2%-ban, míg a belszervi metasztatikus daganatos esetekben 1,8%-ban igazoltunk bőráttétet a boncolások során.

A bőráttétek prevalenciájának korrekt meghatározása olyan kohorszban lehetséges, ahol ismert az adott betegekben előforduló primer tumorok pontos összetétele és az ezekkel kapcsolatban kialakuló bőráttétek pontos száma. A gyakorlatban ezek az adatok egy adott intézményben ritkán állnak egységesen rendelkezésre: a bőráttéteket általában bőrgyógyászati centrumokban diagnosztizálják, ahol nem állnak rendelkezésre a primer tumorokkal kapcsolatos adatok, a másik oldalról pedig, a primer tumorokat ellátó sebészetekhez tartozó patológiai egységekben nem biztos, hogy ismertek az adott betegknél kialakult bőráttétek. Ebből adódik az, hogy a legtöbb egyintézményes vizsgálati adatokat feldolgozó közleményben csak az ott diagnosztizált bőráttétek abszolút esetszáma és ezek klinikopatológiai paraméterei szerepelnek, és prevalencia

adatok nem. Kórboncolási adatbázis elemzésénél ez a probléma nem áll fenn, hiszen az elhunytak összes klinikopatológiai információja és a kórboncolási lelet egyidőben rendelkezésre áll. A nemzetközi irodalomból ugyanakkor a kórboncolások számának csökkenésével az autopsziás közlemények „kikoptak”, az előbbieken idézett tanulmányokból látható, hogy azok az adatok több évtizedesek, gyakorlatilag a modern onkológia érája előtti időszakot reprezentálják. Intézetünkben a kórboncolási esetszám még napjainkban is magasnak mondható, bár a régóta kezelt, és követett lefolyású tumoros betegek esetében a boncolások mellőzésének aránya magasabb.

A bőrátteket adó primer tumorok gyakoriságát tekintve, az irodalmi és saját adataink szerint is egységesen az emlőrák számít a vezető tumortípusnak, melyet a melanoma követ. A belszervek primer tumorai ezeknél ritkábban adtak bőrmetasztázist. A kórboncolások során leírt gyakorisági adatot lefelé módosíthatja azonban, hogy a rutin boncolások során a bőrállomány célzott, részletes vizsgálatára nem minden esetben kerül sor, így a kisebb méretű, kevésbé feltűnő áttétek rejtve maradnak a posztmortális vizsgálat során.

A vizcerális szervek esetében meghatároztuk a kialakuló bőráttekek relatív gyakoriságát is, amely adatból következtetni lehet arra, hogy egy adott tumortípus milyen affinitást mutat a bőr, mint távoli metasztázis lokalizáció irányába. Érdekes módon, a veserák mutatott ezen érték alapján a legnagyobb potenciált a bőrben kialakuló áttétekre, melyet a tüdőrák és a vastagbélrák követett. Az átlagoshoz képest ritkább bőráttekt előfordulást észleltünk a gyomor, hasnyálmirigy illetve májrákok esetében.

A bőráttekek a legtöbb tumortípus esetében a daganatos betegség progressziójának utolsó fázisában jelentkeznek, ugyanakkor a klinikai körülményektől függően a primer tumor és az esetleges egyéb szervi áttétek mindaddig rejtve maradhatnak a szervezetben, különösen a tüdőrák esetén (61, 62). Egyes közlemények alapján az esetek 23%-ában a bőráttekt a daganatos betegség első jelentkező tünete (14). Saját biopsziás eseteink között még magasabb arányt, 43%-ot képviseltek az elsőként jelentkező bőráttekek, melyek döntő része intézetünk munkatársai által végzett aspirációs citológiai ambulancián került diagnosztizálásra. Metakron kialakuló bőráttekek esetén a primer tumor észlelése és a jelentkező kután lézió közötti időszak igen tág határok között változott, egy hónaptól évtizedes távlatig találtunk eseteket, a leghosszabb periódus egy vesetumoros betegnél volt észlelhető, akinél 13 évvel a vesedaganat eltávolítása után került a bőráttekt leírásra.

5.2 A vizszerális szervekből kiinduló daganatok bőrátéteinek anatómiai megoszlása

Egyes szervek, mint például az emlő esetén a bőrállománnyal való közvetlen anatómiai kapcsolat, vagy a hasüregi szervek esetében a köldökhöz vezető umbilicalis erek, egyértelmű magyarázatot adnak ezen szerveknek az adott bőr régiókban képzett áttéteire. Ugyanakkor a vizszerális szerveknek nincsen ismert közvetlen vaszkuláris összeköttetése a bőrrel. Ezen szervek daganatai az ismert áttétképzési módok közül a keringő tumorsejtek „homing” mechanizmusa szerint képezhetnek a bőrben áttétet, és a bőrt homogén szöveti jellemzőkkel bíró szervnek feltételezve, az áttéteknek véletlenszerű eloszlást, esetleg az érhalózat sűrűségét követő regionális gyakoriságot kellene mutatnia. Ezzel szemben vizsgálataink alapján a legtöbb zsigeri szerv tumora a metasztázis képzés során bizonyos bőr régiókhoz mutat affinitást, mely jelenség az irodalmi adatokból is ismert (12-14, 47, 48). Saját adataink esetében a bőrátétek vertikális megoszlása szignifikáns összefüggést mutatott a primer tumor és az áttétek supra- vagy infradiaphragmaticus lokalizációja között. Vastagbél és tüdőrák esetében az azonos testfél bőrén, veserák esetében az ellenoldali testfél, dominánsan a fej-nyaki régió bőrén alakultak ki áttétek. A felső gasztrointesztinális- és májtumorsejtek bőrátétei véletlenszerű alsó- és felső testfél eloszlást mutattak. A vertikálisan történő, bizonyos szabályszerűséget követő áttételoszlással szemben a bőrátétek oldalisége és ventralis-dorsalis eloszlása véletlenszerűnek tűnik az adataink alapján. Az egyes tumortípusok bizonyos bőrrégiók iránti áttétképzési preferenciája az irodalmi adatokban is leírt jelenség, a saját megfigyeléseink ezekkel korrelálnak, de ezek döntően leíró megállapítások, statisztikai számításokkal korábban ezeket az összefüggéseket nem erősítették meg.

Összességében a fej-nyaki és törzs régió bőre számít a leggyakoribb metasztázis lokalizációnak a saját és az irodalmi adatok alapján is, míg a teljes bőrfelszínből nagyobb arányt képviselő végtagok bőre sokkal ritkább metasztázis lokalizációnak számít.

5.3 A belszeri bőrátétek speciális jellemzőinek lehetséges patomechanizmusai

A bőráttek három fő típusa a primer tumor és a bőrattét kialakulási helye közötti összefüggés szempontjából a lokoregionális / in-transit és távoli áttétek (63). Az első típusok a primer epidermalis és melanocytás bőrtumorok illetve a bőrrel direkt anatómiai kapcsolatot mutató szervek, például emlő, szájüreg, nagy nyálmirigyek primer tumorai esetében valósul meg a bőrmetasztázisok kialakulása során. Ezeknek a „közeli” áttéteknek a képződése során a tumorsejtek a nyirokérhálózaton keresztül terjednek, és általában párhuzamosan kialakuló regionális nyirokcsomó áttétek észlelhetők. A vizcerális szervek tumorainak megfigyelt hasonló „regionális”, azaz a szerv helyzetének megfelelő „közeli” dermatómákat preferáló áttétképzése direkt nyirokér összeköttetéssel nem magyarázható. Fernandez-Flores és munkatársai közleményében 60-75%-ban írtak le nyirokér inváziót bőráttek szövettani mintáiban, de ezek az esetek döntően melanomát, emlőrákot és lymphomát tartalmaztak, azaz valószínűleg a lokoregionális metasztázistípusba sorolhatók (17). Saját, csak vizcerális tumorokat tartalmazó eseteink között az immunhisztokémiai vizsgálattal kimutatható nyirokér érintettség sokkal alacsonyabb, 28% volt, ugyanakkor így is magasabb arányban volt észlelhető ezen jelenség, mint a vérér invázió, amelyet csupán a vizsgált eseteink 7,1%-ában tudtunk kimutatni.

Hematogén disszemináció során a vérkeringésben jelen levő keringő tumorsejtek képezik a szervi áttétek eredetét. Keringő tumorsejtek gyakorlatilag minden malignus daganat esetén kimutathatók a keringésben, a daganatok korai stádiumában is, magukban hordozva a szervi metasztázisok kialakulásának lehetőségét (64-66). A hematogén terjedés „útvonala”, a bőr vérér hálózata sávos elrendeződést mutat. Ezeknek a dermatómáknak a vizcerális artériás ellátástól független, szegmentális artériás ellátásuk van, melyek a testtájaknak megfelelően a fej-nyaki régió esetében a carotis externa, a felső végtagonál a subclavia, a mellkasnál a spinalis, a hasfalnál az abdominalis aorta és az alsó végtagonál az iliaca rendszerhez tartoznak (67). A zsigeri artériás ellátás anatómiailag nem mutat átfedést ezekkel, egyetlen speciális kivételtől, az umbilicalis erektől eltekintve, melynek a köldökben kialakult speciális áttéteknek a kialakulásában szerepe lehet (15). A bőrt egységes szervként kezelve, a tömegét tekintve a szervezet legnagyobb volumenű szervének számít, ugyanakkor a keringés volumenéből nyugalmi állapotban csupán 5%-ban részesül (11). Amennyiben a hematogén áttétképződést a keringő tumorsejtek véletlenszerű szervi „megtapadásából” vezetjük le, legalább ilyen

arányú bőr érintettséget kellene tapasztaljunk a távoli áttétek csoportjában, ilyen összefüggést azonban csupán állatkísérletes modellben sikerült kimutatni: egerekben melanoma sejteket a szisztémás artériás keringésbe juttatva, a bőrben kialakuló áttétek aránya 5% volt (68). Saját vizsgálatunk és a fenti irodalmi adatok alapján, zsigeri szervek tumorai esetén, a lokális és in transit mechanizmus hiányában, a bőrát­tét jóval ritkább jelenség. Elméleti matematikai alapon, 1-10 darab keringő tumorsejtet feltételezve 1 ml vérben, a teljes keringésben körülbelül 25000 tumorsejt jelenléte lehetséges (69). Az 5% keringés volumen részesedés alapján, ebből a bőrre 1250 tumorsejt jut egy adott pillanatban. A keringő tumorsejtek metasztázisképző potenciálja az irodalmi adatok alapján csupán 0,01%, tehát ilyen kis számú bőrre jutó keringő tumorsejt áttétképzésének statisztikai valószínűsége is alacsony. Mindezek mellett egyfajta „negatív homing” jelenséget is feltételezni lehet, amely a tumorsejtek bőrben való megtelepedését gátolja. Két ismert biológiai tényezőt vehetünk figyelembe, amely ezt a negatív hatást magyarázhatja. Elsőként, a bőrben, különösen az irha területe az immunrendszer első védelmi vonalát képviseli, ahol mind az antigén-specifikus, mind a veleszületett immunválasz igen aktív módon működik, ez a keringő tumorsejtek ellen is hatékony lehet (70). A második lehetséges magyarázat a bőr igen gazdag vaszkuláris hálózata lehet: a bőr az emberi szövetek közül a leginkább vaszkularizált, melyben négyzetmilliméterenként 70-90 kapillárisátmetszet található (71). Ilyen sűrűségű érhalózat mellett a szövetközi térben egyszerűen nem alakulnak ki olyan oxigén- illetve tápanyaghiányos körülmények, melyek a tumorsejtek által indukált neoangiogenezist - a makroszkópos metasztázis kialakulásának nélkülözhetetlen lépését - elősegítenék. .

Összességében tehát, a bőr relatív alacsony részesedése a keringő vértérfogatból, az immunrendszer magas lokális aktivitási szintje, és a tumor angiogenezist kiváltó faktorok hiánya magyarázhatják a bőrben kialakuló távoli áttétek ritka előfordulását. Amellett, hogy a bőrát­tétek a belszervek tumorai esetében ritkán alakulnak ki, jelentős relatív gyakoriságbeli különbségek mutatkoznak egyes tumortípusok között. Saját eredményeink és az irodalmi adatok alapján is a tüdő és veserák esetén gyakrabban, hasnyálmirigy és májrák esetén ritkábban alakulnak ki bőrát­tétek (47). Erre egy lehetséges magyarázatot az egyes tumorsejtek különböző chemokin receptor expressziós mintázata adhat (72). A CCR10 chemokin receptor ligandja a CCL27 nevű bőrspecifikus keratinocita chemokin. CCR10 fokozott expresszióját leírták epidermotropizmust mutató

humán melanomasejtekben, azonban az epidermotropizmust mutató metasztázis carcinomák esetében ritka (73). A dermisben a fibroblastokban és endothel sejtekben mutatható ki a SDF1/CXCL12 chemokinek jelenléte, ezek CXCR4 jelű receptorát a jellemzően bőr érintettséget mutató Sezary szindróma tumorsejtjeiben mutatták ki (74). CCR10 és CXCR4 jelenlétét emlőrák és tüdőrák sejtekben is leírták (75). Ugyanakkor a CXCR4-től független homing mechanizmusok létezését feltételezi, hogy CXCR4/CXCL12 szerepét írták le hasnyálmirigyrák bőr áttét képzésében, míg a veserák esetében ezen receptorok alacsony szintjét találták (76, 77). Ezen chemokinek prognosztikai jelentőségét is leírták pancreas és colorectalis daganatok esetében (78-80).

A keringő tumorsejteket feltételezve a bőráttek forrásaként, a metasztázis lokalizációk véletlenszerű eloszlását kellene feltételezni a különböző testtájak között, ugyanakkor ilyen eloszlást csak néhány tumortípus esetén, például a májrákos betegekben észleltünk. A legtöbb bőráttek típus esetén észlelt, általában az adott szerv szintjébe eső vertikális irányú zonalitás egyéb mechanizmus szerepét valószínűsíti. Másrésről nem tapasztalható ilyen összefüggés az oldaliság illetve a hasi-háti eloszlás tekintetében, bár összességében a ventrális oldalt érintő bőráttek sokkal nagyobb arányban fordulnak elő. A regionális preferenciában szerepet játszhat a bőr szöveti összetételének heterogenitása: egyes anatómiai régiók között igen nagy eltérések mutatkoznak a felhám felépítésében, a bőrfüggelékek összetételében, az irha és a bőralja vastagságában illetve érzettségben is. Ilyen szöveti jellegzetesség tételezhető fel a veserák bőrátteiei esetén, melyek a lumbális tájéktól távoli fej-nyaki régiót preferálják. Ugyanakkor a tüdő, vagy vastagbélrákok áttéteinek „szintbeli” preferenciája inkább valamilyen, a dermatomákhoz köthető szabályszerűséget feltételez, tüdőrák esetében a T1-T7, vastagbél esetében a T8-L1 zónák a leginkább érintettek. Lehetséges lenne a tumorsejtek perineuralis terjedését felelőssé tenni ezen jelenségért, de a vizsgált szövettani mintákon sem a saját eseteinkben, sem az irodalmi adatok alapján nem volt kimutatható a bőridegek tumoros érintettsége. A bőrnek ismert egy további, fejlődéstani okokra visszavezethető szegmentalitása, az ún. Blaschko-vonalak, melyek a dermatomákhoz hasonló, de kevésbé szabályos zonalitást mutatnak, és nem jellemezhetők saját ér-, nyirok, vagy idegi hálózattal (81). Bizonyos gyulladásos bőrbetegségek illetve melanocita rendellenességek mutathatnak ilyen jellegű szabályszerűséget, de az áttétképződésben semmilyen irodalmi adat nem támasztja alá a

szerepüket.

Direkt anatómiai összeköttetés hiányában a primer tumorhoz közeli bőrrégiók érintettségét magyarázhatná továbbá egy, a vaszkuláris útvonaltól független „többlépcsős lokális” terjedés, azaz először a vizsцерális, majd a fali savóshártyákat érintő tumoros disszemináció, majd a tumorsejteknek a fali has- illetve mellhártyáról a has- illetve mellkasfal felé történő infiltratív terjedése, azonban vizsgált eseteink között nem találtunk szignifikáns összefüggést a savóshártya és a bőr tumoros érintettsége között.

5.4 Recidív emlőrákok klinikopatológiai jellemzőinek prediktív értékelése gépi tanulási módszerrel, az emlőállomány és a bőr érintettség tekintetében

Sikeres primer (sebészi, adjuváns gyógyszeres onkológiai és sugárterápiás) kezelésekkel tumormentessé tett emlőrákos betegeknél 5-20%-ban jelentkezik a betegség helyi kiújulása (82-85). Ezek különböző lokalizációkban és időben is változóan, akár a primer tumor kezelését követő igen hosszú tumormentes állapotot követően jelentkezhetnek (86). Emlőmegtartó műtétet követően a leggyakoribb lokalizáció a maradék emlőállomány, míg posztmasztektómias esetekben a mellkasfal érintettsége dominál (85). A mellkasfali bőr recidívák elsősorban a műtési hegben, vagy annak környezetében alakulnak ki, de előfordulhatnak a hegtől független bőrléziók is (87). A jelentkező daganat kiújulások sokfélesége hátterében azok kialakulásának biológiai mechanizmusai közötti különbségek állnak, és ebből következően más-más prognosztikai jellemzők és kezelési stratégiák merülnek fel egy alapvetően azonos csoportba sorolt tumorprogressziós esemény jelentkezésével (88).

A maradék emlőállományban kialakuló daganatok lehetnek de novo kialakult invazív tumorok is, akár az eredetitől teljesen eltérő biológiai tulajdonságokkal (28). Ilyen esetekben a tumor biológia és ebből következő onkológiai stratégia is „tisztá lappal” indul. A valódi recidívák kialakulása során különböző mechanizmusok feltételezhetők. Egyes esetekben reziduális tumorsejtek maradhatnak vissza az inkomplett primer tumor eltávolítás kapcsán, akár a maradék emlőállományban, akár a bőr vagy mélyebb mellkasfali szövetekben, és a jelentkező kiújulás ezen tumorsejteknek az adjuváns kezelést túlélő, vagy annak hiányában közvetlenül ezekből kifejlődő tumorgócának

tekinthető. Más esetekben a primer tumor kompletten eltávolításra kerülhet, de a tumor már lokálisan szóródott pl. nyirokerekben keresztül és ezáltal képez valójában lokális metasztázisnak tekinthető lokális recidívát (29).

Klinikai szempontból tehát igen releváns lenne elkülöníteni nemcsak a primer tumorok, hanem a lokális recidívák különböző prognosztikai csoportjait. Egyes esetekben ez a kérdés megválaszolása egyértelműnek tűnik: egy korábban kimetszett tumortól távol eső maradék emlőállományban kialakuló, teljesen más morfológiájú ill. biomarker expressziót mutató daganat nyilván de novo betegségnek tekinthető. Masztektómia után pedig a bőrben jelentkező többszörös gócok bizonyosan az eredeti tumor lokális szóródásának, vagy akár az egyidejűleg bekövetkező szisztémás szóródás eredeti tumorhoz közeli megnyilvánulásának tekinthetők. A lokális recidívák többségében, pl. a sebési heg környezetében kialakult daganatoknál, nem lehetséges pusztán morfológiai alapon ezt a kérdést megválaszolni.

Több elmélet is létezik, amelyek a sebési hegekben történő tumor kiújulás gyakori előfordulását magyarázzák. A reszekció után fizikailag visszamaradt, vagy esetlegesen a műtét során mechanikusan szóródott sejtek újránövekedését a sebgyógyulást kísérő szöveti mikrokörnyezeti változások is segíthetik, amelyek a rezidualis tumorsejtek szaporodását stimulálhatják, vagy akár tumor őssejteket is aktiválhatnak. Több tanulmány is bizonyítja, hogy a sebési beavatkozásból eredő szöveti sérüléseket követő regeneráció a tumorok növekedését is elősegítő tényező (89-91).

Több vizsgálat is foglalkozott azon klinikai, hagyományos szövettani és biológiai paraméterek azonosításával, amelyek a lokális recidívák rizikóját befolyásolják, illetve a kiújulás esetén a de novo tumor és a valódi recidíva eseteket elkülöníthetik, lehetővé téve a megfelelő prognosztikai besorolást és megfelelő kezelési stratégia kiválasztását (28, 92). A lokális recidíva kialakulásának legfontosabb rizikótényezői többek között a primer reszekció esetén a sebési szél milyensége, szövettani típus és grade, stádium, életkor, a tumor biológiai faktorai és az adjuváns kezelés módjai. A primer tumor és a kiújuló daganat szövettani paraméterei közül Nishimura és munkatársai az első műtétnél leírt R0 kimetszés és a második tumorban észlelt in situ komponens esetén a kiújuló daganatot „új primer” kategóriába, amennyiben ezen kritériumok együttesen nem teljesültek, a második tumort a „valódi recidíva” esetekhez sorolták (93). Panet-Raymond és

munkatársai ezen felosztást az első és második daganat szövettani típusa, grade-je (csak a csökkenő grade-et vették eltérésnek), ösztrogén receptor státusza (csak a pozitívra változást vették eltérésnek) és az emlőállományon belüli lokalizációja alapján (3 cm-nél távolabb) tette meg, amennyiben valamelyik paraméter különbözőséget mutatott, a második primer tumort „új primer tumornak” sorolták be (28). Ezen tanulmányokban a fenti besorolási elvek szerint „új primer daganatnak” minősülő esetekben a betegség specifikus túlélés szignifikánsan jobbnak bizonyult, illetve a kiújulási idő szignifikánsan hosszabbnak adódott.

A legutóbbi 10 évben a gépi tanulós módszerek alkalmazása robbanásszerű fejlődést mutatott az orvostudomány különböző területein. Ahogy a digitalizáció teret nyert a klinikai betegadatok kezelése terén, illetve a képalapú vizsgálatok, előbb a radiológia, majd napjainkban már a patológia területén is, úgy állnak egyre nagyobb tömegű adatok rendelkezésre, amelyek gépi elemzésével hasznos összefüggések állapíthatók meg az adott betegségek lefolyását, kezelésre adott reakcióit illetően, valamint a képanyagokban talált mintázatok nagymértékben jellegzetesek lehetnek egyes diagnózisokat illetően (94, 95). Az onkológiai betegek esetében különösen nagyszámú adat áll rendelkezésre, illetve manapság már 1-1 beteg esetén is annyi vizsgáló eljárást tartalmaznak a különböző protokollok, amelyeket az adott kezelőorvosoknak szinte lehetetlen pontosan észben tartani és szintetizálni. Ezen nagy mennyiségű medikai adat feldolgozását egyre inkább segíthetik a kifejlesztett döntéstámogató rendszerek. Egyes specifikus diagnosztikai kérdésekben bizonyos, már egészségügyi hatóságok által engedélyezett képelemző programok a diagnosztikus szakemberekkel egyező, vagy nagyobb pontosságú működést mutatnak. A daganatok patológiai diagnosztikájában mind kép alapú, mind molekuláris genetikai adatelemzésen alapuló mélytanulós modelleket teszteltek, mely vizsgálatokban biztató eredményeket értek el (96).

Az emlőrák igen gyakori és rendkívül heterogén biológiai jellemzőket felvonultató daganatos betegség, ezért az onkológiai gyakorlat mindennapjainak része egy-egy emlődaganatban szenvedő beteg kapcsán az adott betegség prognózisának minél pontosabb előrejelzése, és az ennek megfelelő optimális klinikai eljárás kidolgozása. A régóta használt „hagyományos” patológiai prognosztikai osztályozás (Nottingham Prognosztikai Index, NPI) és az újabb genetikai alapú tesztek (OncotypeDx, Mammaprint, Prosigna, EndoPredict, stb) mellett egyre nagyobb az igény arra, hogy a

beteg és a daganat összes medikai paraméterét felhasználva, a „big data” alapján a gépi tanulás segítségével kapjunk megbízható prognosztikai és prediktív besorolást (97-100). Egy viszonylag „korai”, 2020-as közleményben egy olasz munkacsoport 6 féle különböző gépi tanulós modellt alkalmazva 95% feletti pontosságú predikciót adott a lokális recidiva, szisztémás kiújulás és daganat miatt bekövetkező halálozást illetően, 40 féle, anamnesztikus, képalkotó, genetikai, patológiai, kezelési és követési paraméter felhasználásával (98). Egy japán munkacsoport újabb tanulmányában 7 faktort azonosítottak, amelyek lokálisan recidiváló emlőrák esetében rövidebb DMFS értékkel jártak együtt: ER pozitív, PgR és HER2 negatív státusz a lokális recidívában, korai recidíva jelentkezés, emlőállományon kívül kialakult recidíva, a lokális recidíva sebészi eltávolításának elmaradása, adjuváns kemoterápia alkalmazása a primer tumort követően, primer tumor nyirokcsomó státusza és az endokrin terápia elmaradása a recidíva jelentkezése esetén.(101)

Munkacsoportunk lokálisan recidiváló emlőtumorok esetében vizsgálta a különböző hagyományos klinikopatológiai jellemzők összefüggését a recidivák megjelenésével, és a további távoli áttétek kialakulásával. Az adatokat hagyományos statisztikai módszerek mellett gépi tanulós modellel is elemeztük. A vizsgálat során a lokálisan recidiváló tumorokat aszerint csoportosítottuk, hogy ezek az emlő parenchymában, vagy a parenchymán kívül a mellkasfal illetve bőr állományában alakultak-e ki. Lokálisan recidiváló emlőrákok esetén az emlőállomány illetve mellkasfal érintettségét vizsgáló irodalmi tanulmányokban az utóbbiak arányát illetően széles körben szóródnak a megfigyelések. Haffty és munkatársai 10-20%-ban észleltek mellkasfali recidivát mastectomián átesett betegeknél (102). Egy másik, újabb keletű tanulmányban 20,7%-os arányt mutattak ki hasonló betegcsoportban (103). A közleményekben illetve terápiás protokollokban sem különítik el a mellkasfali recidivákon belül a tumorok pontos lokalizációját, miszerint azok a lágyrészeket, bőrt, vagy a műtéti hegyszövetet érintik-e. Kiszámú, döntően esettanulmányokban foglalkoznak a mellkasfalat érintő valódi lokális recidivák és a mellkasfal bőrében kialakuló bőráttek elkülönítésének kérdésével. Zhou és munkatársai azt mutatták ki, hogy mellkasfali recidiva esetén a bőrérzettség kedvezőtlen prognosztikai faktort jelent (104). Ezen adatok alapján tehát feltételezhetjük, hogy a reziduális emlőállományban vagy a mastectomiás heg körül a mellkasfali lágyrészekben kialakuló recidíva visszamaradó tumorsejtekből kialakuló, valóban

„helyi” kiújulást jelent, míg a heg vagy az emlő ill. mellkasfal „ép” bőrén kialakuló recidíva a daganatnak már egyfajta disszeminációs képességét jelzi. Eseteinkben a mellkasfali recidívák közül 63 heg recidíva és 18 ép mellkasfali bőrállományban kialakuló után recidíva volt elkülöníthető. A heg recidívák esetében nem vettük figyelembe pontosan, hogy a kialakuló recidíva mikroszkóposan mely anatómiai rétegeket érinti, erről nem minden esetben állt rendelkezésre adat, pl. csak citológiai mintavétel történt. Ugyanakkor néhány kivételtől eltekintve a klinikai fizikális vizsgálat során a heg bőrének érintettsége került leírásra.

Egyváltozós statisztikai vizsgálatokban eredményeink szerint mellkasfali recidiva esetén a LVI, primer tumorméret és nyirokcsomó érintettség bizonyultak kedvezőtlen prognosztikai jellemzőknek távoli áttét jelentkezését illetően. Gépi tanulások modellekben a primer tumor és a recidíva klinikopatológiai jellemzőit használtuk fel a recidívát követő távoli áttét kialakulásának predikciójában. Az alkalmazott többféle modell közül a ROC görbe alapján legjobban teljesítő módszer eredményeit vettük figyelembe. A SHAP módszer segítségével vizsgáltuk a bemeneti adatok fontossági jellemzőit. A SHAP módszer arra is alkalmas, hogy kizárjuk azokat a jellemzőket amelyek nulla, vagy közel nulla prediktív hatást mutatnak, így 14 illetve 29 jellemző került kizárára a recidíva lokalizáció (emlő parenchyma illetve heg), valamint 45 jellemzőt nem vett a modell figyelembe a távoli áttét predikciójának elemzésében. Ezen jellemzők kizárása nem befolyásolja a modell predikciós teljesítményét. Ezzel szemben több jellemző vizsgálata, az esetszám növelése, illetve a nem fellelhető adatok arányának csökkentése a modell predikciós teljesítményét növeli, így érdemes a jövőben a modellünket további adatokkal kiegészíteni.

Korábbi tanulmányokban is igazolódott, hogy az XGBoost és SHAP módszerek alkalmasak az emlőrák kiújulás prediktálására (35, 97). Gonzalez-Castro és munkatársai ötféle algoritmust elemeztek az emlőrák 5-éves kiújulásának előrejelzésére és azt találták, hogy az XGBoost modell érte el a legpontosabb teljesítményt (105). Egy friss tanulmányban 11 különböző algoritmus teljesítményét vizsgálták lokálisan kiújuló emlőrákos esetekben, amelyben a vizsgált jellemzők fontossági sorrendjét a SHAP értékeléssel határozták meg: a legpontosabb prediktív teljesítményt az AdaBoost módszerrel érték el (97).

A vizsgált kohorszunkban 63 esetben hegben észleltük az emlőrák lokális kiújulását, míg 18 esetben a hegtől távolabbi mellkasfali bőrt érintette a recidíva. A heg recidívákon belül nem minden esetben állt rendelkezésre a teljes szövettani minta, így nem tudtunk arról pontosabb elemzést végezni, hogy a hegnek pontosabban melyik rétegét érintette a daganatszövet (bőr vagy mélyebb mellkasfali kötőszövet). Zhou és munkatársai által végzett vizsgálatban a hegen belüli bőr érintettség kedvezőtlenebb prognózist jelentett az egyéb lokalizációkhoz képest (104), mely eredmény összecseng munkacsoportunk hipotézisével, miszerint a bőr érintettség a daganat fokozott disszeminációs képességét vetíti előre, és nem csupán a helyileg visszamaradt tumorsejtek újránövekedéséről van szó. A műtési heg kifejezetten gyakori érintettsége a már korábban is említett biológiai jelenséggel magyarázható: a sebgyógyulás során bekövetkező sarjszövet-kötőszövet kialakulás során olyan citokinek expresszáldhatnak, amelyek elősegíthetik a keringő tumorsejtek lokális megtelepedését és újbóli növekedését.(91)

Eredményeink alapján, az irodalmi adatokkal összecsengően, a klinikopatológiai jellemzők közül a beteg életkora, tumorméret, és tumor grade voltak a legfontosabb prediktív tényezők a lokális recidíva illetve az emlőben kialakult második daganat predikciója szempontjából (100, 106). Ezek az adatok gyakorlatilag teljes egyezért mutatnak Murata és munkatársai által leírt eredményekkel.(101)

Saját vizsgálatunk egyediségét az adta, hogy az elérhető klinikopatológiai adatok között külön figyelmet szenteltünk a kiújulások „térbeli” és „időbeli”, valamint „biológiai” dinamikájának: egyrészt fókuszáltunk a kialakuló recidíva pontos anatómiai lokalizációjának jelentőségére a további tumor progressziót illetően, valamint azt is vizsgáltuk, hogy a többszörös metakron recidívák esetén hogyan alakul a további betegség lefolyás.

További fontos, az irodalmi adatokkal egybehangzó eredményünk szerint a korai recidívát (primer tumor diagnózist követő 2 évben diagnosztizált) mutató emlőrákok esetén gyakrabban várható a betegség távoli metasztázisok képében jelentkező disszeminációja (107). Ezen esetek dominánsan az ismertén kedvezőtlen prognózisú biológiai csoportból kerültek ki, azaz tripla negatív immunfenotípust mutató emlőrákok voltak. A 2 éven túl jelentkező késői lokális recidíva esetek nagyobb része ER pozitív, alacsonyabb grádusú és méretű daganat (108). A saját és irodalmi eredmények alapján is beazonosítható

azonban egy olyan hormonreceptor pozitív csoport, amelyeknél korai recidíva jelentkezése és szervi áttétek kialakulása várható. Úgy tűnik, hogy ezekben az esetekben a PgR kifejeződés összefüggést mutat a betegség kimenetelével. Egy tanulmány szerint a PgR negatív és helyi kiújulást mutató tumorok esetében a betegséggel összefüggő halálozás kétszerese azokhoz az esetekhez képest amikor a recidíva PgR pozitivitást mutat. (10 éves túlélés 30% vs 60%) (109).

Az ún. nagyon késői LR esetek túlélési adatairól igen kevés közlemény ismert. Saját vizsgálatunkban az esetek 20,77%-ában alakultak ki 10 évet meghaladó betegségmentes időszak után LR-ák. Ezen esetek túlnyomó többsége HR pozitív daganat volt (83,33%). A holland emlőrák regiszter adatai szerint a LR esetek 12,77%-ban több mint 10 évvel az eredeti diagnózist követően jelentkeznek (86).

További lényeges tényező emlőrák lokális recidívák esetében az, hogy a kiújulás ismétlődő jelleggel jelentkezik-e? Ezekről az esetekről kevés irodalmi adat ismert. Egy újabb vizsgálat eredményei szerint azon emlőrákos betegek körében, akiknél a betegség helyileg kiújult, 20,7%-ban ismétlődő helyi kiújulás várható (103). Eseteink között 33,11%-ban fordultak elő több alkalommal lokális recidívák. Többszörös lokális recidívák esetén nehéz meghatározni a helyes terápiás stratégiát, hiszen az elérhető új és ígéretesen effektív biológiai terápiák egy része csak metasztatikus betegségben indikálható, így különösen nehéz döntés lemondani ezekről az ismétlődően, de „csak” helyileg jelentkező daganatos szövödmények esetén. Geurts és mtsai eredményei is pontosan bizonyítják ezen dilemma jelentőségét: vizsgálatukban a második recidívák kialakulása esetén a betegek több mint felénél újbóli helyi daganat jelentkezett, és amennyiben a második lokális recidíva 1 éven belül alakult ki, 80%-ban távoli áttét jött létre (107). Eseteink között a helyileg többszörösen recidiváló emlőrákok 72,5 %-ában találtuk távoli áttét kialakulását a követési idő során.

A tumor progresszió tér- és időbeli dinamikája mellett vizsgáltuk a tumorok biológiai paramétereinek változásait is, azaz hogy a primer és a kiújuló daganat biomarkereinek expressziós változásai milyen hatással vannak a távoli áttétek kialakulására. Eredményeink alapján a lokális recidívákban bekövetkező biológiai típus váltás nem mutatott szignifikáns összefüggést gyakoribb távoli áttét kialakulással, illetve a recidívák lokalizációja között sem volt megfigyelhető különbség a biomarkerek változásában.

Esetről esetre vizsgálva, nem találtunk szignifikáns különbséget a ER, PgR, HER2 és Ki67 markerek egyikében sem a primer illetve recidív daganatpárokból. Okumura és mtsai nem találtak összefüggést az ER és HER2 státuszt változtató daganatoknál a távoli áttét mentes túlélés tekintetében, míg a Ki67 változása a recidívában a primer tumorhoz képest befolyásolta a távoli áttétek kialakulásának rizikóját (110).

A biomarkerek mellett a tumorok genotípusának vizsgálata is segíthet a primer tumorok és recidívák között fennálló kapcsolat definiálásában. A hormon receptor pozitív emlőrákok progressziója során a genetikai állomány viszonylagos állandósága ismert a tripla negatív emlőrákokhoz képest, így ilyen esetekben a primer tumortól jelentősen eltérő genetikai változás kiegészítő bizonyítéka lehet annak, hogy de novo második tumorról és nem valódi recidívával állunk szemben. ER pozitív emlőrákok egyik leggyakrabban vizsgált genetikai eltérése a PIK3CA mutáció. A legtöbb vizsgálat a primer tumor és ezekhez tartozó távoli áttétek mutációs státuszának eltéréseivel foglalkozik (111, 112), illetve egy dán munkacsoport a metasztázisban megjelenő PIK3CA mutáció prognosztikai szerepét vizsgálta: megállapították, hogy a mutáció megjelenése a metasztázisban önmagában nem jelent rosszabb prognózist, de általában a később jelentkező áttétekben volt jellemző (113). Lokális recidívák és a PIK3CA mutációs státusz kapcsolatáról kevesebb adat áll rendelkezésre. Egy ilyen tanulmány szerint PIK3CA mutáció 41,1%-ban fordult elő primer daganatokban és 35,2 %-ban az ezeknek megfelelő lokálisan recidiváló tumorokban (114). Jelen vizsgálatunkban 34 esetben tudtuk meghatározni a PIK3CA mutációs státuszt primer tumor - , recidíva párokból származó mintákban., Eseteink az irodalmi adatokhoz hasonló arányban, 23,5%-ban mutattak változást a primer tumorok és recidívák között. Érdekes módon az eseteink többségében az eredetileg mutáns primer tumor után jelentkező recidíva vad típusúvá vált. Nakagomi és mtsai a PIK3CA mutációs státuszt olyan emlőtumoros esetekben vizsgálták, amikor bizonyíthatóan két független primer daganat illetve reziduális tumorból kialakult LR következett be. A vizsgálatunkban szereplő 14 PIK3CA mutációt hordozó emlőrák közül 6 esetben alakult ki parenchyma és 8 esetben mellkasfali recidíva. A PIK3CA mutáns esetekben átlagosan 32,5 hónap, a PIK3CA vad típusú daganatnál 29,5 hónap múlva jelentkezett a LR. Eseteink között 2 daganatnál fordult elő, hogy vad típus vált mutánssá a recidívában, 4 esetben éppen fordítva történt, a recidíva váltott vissza vad típusúvá az eredetileg mutáns tumor esetében. Ahogyan tehát a hagyományos szöveti jellemzők

segítségével sem lehet biztosan meghatározni, hogy egy tumor kiújulás valódi recidíva, vagy új primer daganat-e, úgy erre a kérdésre a PIK3CA mutációs státusz sem tud önmagában egyértelmű választ adni.

Összességében, vizsgálataink hozzájárultak a bőráttétet képező daganatok patológiai törvényszerűségeinek pontosabb megismeréséhez. Helyi kiújulást mutató emlőrák esetében gépi tanulós modellek segítségével tudtuk a lokális bőrérzettség prognosztikus szerepét bizonyítani, illetve további olyan klinikopatológiai jellemzőket azonosítani, amelyek nagyobb rizikót jelenthetnek a szervi áttétek kialakulását illetően.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A belszervek szolid malignus daganatai esetében a bőráttek kialakulása ritka daganatos szövődmény. Az intézetünkben végzett kórboncolások alapján az aM1 stádiumú esetek között a bőráttek gyakorisága 3,2%, a belszervi tumorok csoportjában 1,8%.
2. A vizsgált autopsziás adatbázisban a legnagyobb esetszámban az emlőrák, belszervi daganatok közül a tüdőrák esetén észleltünk bőrben kialakuló másodlagos daganatot.
3. A vizsgált biopsziás és autopsziás adatbázisunk alapján a bőráttek előfordulásának relatív gyakorisága a vese és tüdő carcinomák esetén magas, a pancreas és húgyúti/prostata carcinomák esetén alacsony.
4. Bizonyos tumortípusok bőráttelei jellegzetes regionális eloszlást követnek: a tüdő carcinomák mellkasi és fej-nyaki, a vastagbél carcinomák hasi, míg a vese carcinomák fej-nyaki bőrregió preferenciát mutatnak.
5. A saját eredményeink és az egyes irodalmi adatok között is nagyfokú eltérések találhatók a bőráttek abszolút prevalenciáját illetően, melynek oka a vizsgálati időszakok és betegcsoportok különbözősége lehet. Ugyanakkor a főbb tumortípusok bőrátteinek relatív prevalenciája nagyfokú hasonlóságot mutat az irodalomban.
6. Lokálisan recidiváló emlőrákos betegek klinikopatológiai adatai alapján, gépi tanulós algoritmusokkal meggyőző pontossággal előrejelezhető volt a kiújuló daganat anatómiai lokalizációja (emlőállomány/heg/bőr).
7. A lokálisan recidiváló emlőrákok esetében a recidívák lokalizációja (emlőállomány vs. nem emlőállomány), és időbelisége (korai vs. késői) előre jelezheti a szervi áttetek bekövetkezését. A vizsgált patológiai paraméterek közül az alacsony progesteron receptor expresszió, míg a klinikai adatok közül az adjuváns kemoterápia bizonyult a legerősebb prediktív tényezőknek a szervi áttetek kialakulását illetően.

8. A primer tumor-recidiva párokban bekövetkező immunfenotípus váltás nem mutatott összefüggést a távoli áttétek jelentkezésével.
9. A primer tumor-recidiva párokban az esetek mintegy negyedében különbözött a PIK3CA mutációs státusz, ez nem mutatott összefüggést a recidíva típusával.

ÖSSZEFOGLALÁS

Rosszindulatú szolid daganatok esetén a bőrt érintő kiújulás a primer tumor elhelyezkedésétől függően távoli áttétként, vagy lokális recidívaként is értékelhető, utóbbi esetben már előre jelezheti a távoli áttétképződés lehetőségét. A szolid típusú malignus belszervi tumorok esetében az elmúlt 30 évi kórboncolási adatbázisunk alapján a bőráttek előfordulása összességében ritka jelenség, a belszervi tumorok körében 1,8%-ban figyelhető meg.

A belszervi daganatok esetében mind az áttétképződés bőrhöz való affinitása, mind a bőrben képződött áttetek lokalizációja nagyban specifikus lehet a kiinduló szervre. Ezen sajátosságok segíthetik a klinikai diagnosztikát abban az esetben, ha ismeretlen kiindulású primer tumorral (CUP) állunk szemben. A bőráttek speciális anatómiai eloszlásának biológiai, illetve molekuláris háttere nem ismert, ennek vizsgálata jövőbeli kutatás témája lehet.

Az emlőben kialakult primer daganat esetén a maradék emlőállományban, hegben, vagy bőrben jelentkező lokális recidívák klinikai és patológiai jellemzőik alapján heterogén biológiai és prognosztikai csoportokba sorolhatók. A klinikai ajánlásokban ugyanakkor ezen kategóriák nem jelennek meg különállóan, és nem áll rendelkezésre olyan prediktív modell, amely az emlőrák kiújulás helyének meghatározására alkalmas lenne, illetve kevés prediktív jellegű irodalmi adat áll rendelkezésre lokálisan recidiváló emlőrákok esetében a szervi áttetek előfordulásáról.

Eredményeink azt mutatják, hogy a lokálisan recidiváló emlőrák esetén a kiújulás helye nagyon is számít és prognosztikai jelentőséggel bír. A bőr érintettsége - nemcsak a mellkasfal bőrének, hanem a műtéti hegnek az érintettsége is - a tumor fokozott disszeminációs képességét mutatja. A hagyományos prognosztikai adatok gépi tanulással való elemzésével olyan prediktív modelleket hozhatók létre, amelyek segíthetnek a helyi kiújulásban szenvedő emlőrákos betegek kockázatbecslésében, és így a célzottabb terápiás döntések meghozatalában.

SUMMARY

Tumor relapse affecting skin tissue can represent distant metastasis or local recurrence according to the anatomical location of the primary tumor. Cutaneous local recurrence may indicate the dissemination capacity of the given cancer.

The prevalence of skin metastasis of visceral malignancies is 1,8% according to our autopsy database from the past 30 years.

Both the affinity and the regional distribution of skin metastases are specific to the primary malignancy. These special features can help the clinical diagnostic steps in case of a cancer of unknown origin (CUP). The exact biological and molecular explanation of the unique anatomical distribution of skin metastases is unclear it can be a subject of future investigations.

Local recurrences of breast cancer can occur within residual breast tissue, chest wall, skin or scar and show significant biological and prognostic heterogeneity. However in clinical practice all of these cancer relapses are considered local events. Predictive models should be useful to determine the type (location) of the local recurrence and the risk of further distant metastases.

According to our results, type of breast cancer local recurrence has significant prognostic value. Skin involvement of local recurrence – both the normal skin and the scar of the chest wall – predicts an increased dissemination capacity of the given breast cancer. Involving machine learning algorithms in the analysis of conventional clinicopathological databases can serve as a risk-assessment model of locally recurrent breast cancer to improve personalized treatment strategies.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Liotta LA. Tumor invasion and metastases--role of the extracellular matrix: Rhoads Memorial Award lecture. *Cancer Res.* 1986;46(1):1-7.
2. de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell.* 2023;41(3):374-403.
3. Paget S. The distribution of secondary growth in cancer of the breast. *Lancet.* 1889;133:571-3.
4. Ewing J. Neoplastic diseases: A treatise on tumors. 3rd ed. ed: Philadelphia: W.B. Saunders; 1928.
5. Sienel W, Seen-Hibler, R., Mutschler, W., Pantel, K., & Passlick, B. Tumour cells in the tumour draining vein of patients with non-small cell lung cancer: Detection rate and clinical significance. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery.* 2003;23:451-6.
6. Rahbari NN, Bork U, Kircher A, Nimitz T, Scholch S, Kahlert C, et al. Compartmental differences of circulating tumor cells in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(7):2195-202.
7. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited--the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer.* 2011;128(11):2527-35.
8. Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res.* 2010;70(14):5649-69.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
10. Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F, Bockmayr M, Lennerz JK, Denkert C, et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget.* 2015;6(1):570-83.
11. Calzia E, Iványi, Z., Radermacher, P. Determinants of Blood Flow and Organ Perfusion. Pinsky M, Payen, D., editor. Update in intensive care and emergency medicine 2005.

12. Alcaraz I, Cerroni L, Rutten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(4):347-93.
13. Hussein MR. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol*. 2010;37(9):e1-20.
14. Nashan D, Muller ML, Braun-Falco M, Reichenberger S, Szeimies RM, Bruckner-Tuderman L. Cutaneous metastases of visceral tumours: a review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(1):1-14.
15. Pereira WA, Humaire CR, Silva CS, Fernandes LH. Sister Mary Joseph's nodule: a sign of internal malignancy. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4 Suppl 1):S118-20.
16. Alexandrescu DT, Vaillant J, Yahr LJ, Kelemen P, Wiernik PH. Unusually large colon cancer cutaneous and subcutaneous metastases occurring in resection scars. *Dermatol Online J*. 2005;11(2):22.
17. Fernandez-Flores A. Cutaneous metastases: a study of 78 biopsies from 69 patients. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(3):222-39.
18. Gschnell M, Volberg C, Hauser C, Kronig L. Cutaneous metastases: From epidemiology to therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(7):974-93.
19. Teyateeti P, Ungtrakul T. Retrospective review of cutaneous metastasis among 11,418 patients with solid malignancy: A tertiary cancer center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(29):e26737.
20. Nibhoria S, Tiwana KK, Kaur M, Kumar S. A clinicopathological and immunohistochemical correlation in cutaneous metastases from internal malignancies: a five-year study. *J Skin Cancer*. 2014;2014:793937.
21. Aniruna Dey RTKS. Cutaneous metastasis as an initial presentation of an unknown primary. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2015;4(3):399-401.
22. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol*. 2004;31(6):419-30.
23. Handa U, Kundu R, Dimri K. Cutaneous Metastasis: A Study of 138 Cases Diagnosed by Fine-Needle Aspiration Cytology. *Acta Cytol*. 2017;61(1):47-54.
24. Habermehl G, Ko J. Cutaneous Metastases: A Review and Diagnostic Approach to Tumors of Unknown Origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(8):943-57.

25. Witteveen A, Kwast AB, Sonke GS, MJ IJ, Siesling S. Survival after locoregional recurrence or second primary breast cancer: impact of the disease-free interval. *PLoS One*. 2015;10(4):e0120832.
26. Falco M, Masojc B, Kram A. Locoregional relapse is a strong prognostic indicator of distant metastatic progression in breast cancer patients after negative sentinel lymph node biopsy. *Breast J*. 2020.
27. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer*. 2002;95(10):2059-67.
28. Panet-Raymond V, Truong PT, McDonald RE, Alexander C, Ross L, Ryhorchuk A, et al. True recurrence versus new primary: an analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):409-17.
29. Sakai T, Nishimura S, Ogiya A, Tanabe M, Kimura K, Morizono H, et al. Four types of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: classification of IBTR based on precise pathological examination. *Pathol Int*. 2015;65(3):113-8.
30. Yates LR, Knappskog S, Wedge D, Farmery JHR, Gonzalez S, Martincorena I, et al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse. *Cancer Cell*. 2017;32(2):169-84 e7.
31. Komura D, Ochi M, Ishikawa S. Machine learning methods for histopathological image analysis: Updates in 2024. *Comput Struct Biotechnol J*. 2025;27:383-400.
32. Hamed SZ, Emami H, Khayamzadeh M, Rabiei R, Aria M, Akrami M, et al. Application of machine learning in breast cancer survival prediction using a multimethod approach. *Sci Rep*. 2024;14(1):30147.
33. Dhungana A, Vannier A, Zhao F, Freeman JQ, Saha P, Sullivan M, et al. Development and validation of a clinical breast cancer tool for accurate prediction of recurrence. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):46.
34. Lin TH, Chung HY, Jian MJ, Chang CK, Perng CL, Liao GS, et al. An Advanced Machine Learning Model for a Web-Based Artificial Intelligence-Based Clinical Decision

Support System Application: Model Development and Validation Study. *J Med Internet Res.* 2024;26:e56022.

35. Liu Y, Fu Y, Peng Y, Ming J. Clinical decision support tool for breast cancer recurrence prediction using SHAP value in cooperative game theory. *Heliyon.* 2024;10(2):e24876.

36. El Haji H, Souadka A, Patel BN, Sbihi N, Ramasamy G, Patel BK, et al. Evolution of Breast Cancer Recurrence Risk Prediction: A Systematic Review of Statistical and Machine Learning-Based Models. *JCO Clin Cancer Inform.* 2023;7:e2300049.

37. Gu D, Su K, Zhao H. A case-based ensemble learning system for explainable breast cancer recurrence prediction. *Artif Intell Med.* 2020;107:101858.

38. Massafra R, Comes MC, Bove S, Didonna V, Diotaiuti S, Giotta F, et al. A machine learning ensemble approach for 5- and 10-year breast cancer invasive disease event classification. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274691.

39. Lou SJ, Hou MF, Chang HT, Chiu CC, Lee HH, Yeh SJ, et al. Machine Learning Algorithms to Predict Recurrence within 10 Years after Breast Cancer Surgery: A Prospective Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2020;12(12).

40. Azeroual S, Ben-Bouazza FE, Naqi A, Sebihi R. Predicting disease recurrence in breast cancer patients using machine learning models with clinical and radiomic characteristics: a retrospective study. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2024;36(1):20.

41. Wakeam E, Acuna SA, Keshavjee S. Chest Wall Resection for Recurrent Breast Cancer in the Modern Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2018;267(4):646-55.

42. Queiros CS, Filipe PL, Soares de Almeida L. Cutaneous metastases from solid neoplasms in the 21st century: a retrospective study from a Portuguese tertiary care center. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1218-24.

43. Moosdorff M, van Roozendaal LM, Strobbe LJ, Aebi S, Cameron DA, Dixon JM, et al. Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(12).

44. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.

45. Kovacs KA, Kenessey I, Timar J. Skin metastasis of internal cancers: a single institution experience. *Pathol Oncol Res.* 2013;19(3):515-20.
46. Hu SC, Chen GS, Wu CS, Chai CY, Chen WT, Lan CC. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):379-87.
47. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(2 Pt 1):228-36.
48. Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol.* 1972;105(6):862-8.
49. Nashan D, Meiss F, Braun-Falco M, Reichenberger S. Cutaneous metastases from internal malignancies. *Dermatol Ther.* 2010;23(6):567-80.
50. Dorairajan LN, Hemal AK, Aron M, Rajeev TP, Nair M, Seth A, et al. Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int.* 1999;63(3):164-7.
51. Kamble R, Kumar L, Kochupillai V, Sharma A, Sandhoo MS, Mohanti BK. Cutaneous metastases of lung cancer. *Postgrad Med J.* 1995;71(842):741-3.
52. Song Z, Lin B, Shao L, Zhang Y. Cutaneous metastasis as a initial presentation in advanced non-small cell lung cancer and its poor survival prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(10):1613-7.
53. Kovacs KA, Hegedus B, Kenessey I, Timar J. Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the "seed and soil" hypothesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32(3-4):493-9.
54. Kovacs KA, Kerepesi C, Rapcsak D, Madaras L, Nagy A, Takacs A, et al. Machine learning prediction of breast cancer local recurrence localization, and distant metastasis after local recurrences. *Sci Rep.* 2025;15(1):4868.
55. Gates O. Cutaneous Metastases of Malignant Disease. *The American Journal of Cancer.* 1937;30(4):718–30.
56. Herbert L. Abrams M.D. RSMD, Norman Goldstein M.D. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer.* 1950;3(1):74-85.
57. MD IMR. Cutaneous metastases from internal carcinoma. *Cancer.* 1966;19(2):162-8.

58. Winer LH, and Wright, E. Uber den sekundaren (Metastatischen) Hautkrebs. Klinische und Patliologische Untersuchungen. 1960;11:23-7.
59. Guanziroli E, Coggi A, Venegoni L, Fanoni D, Ercoli G, Boggio F, et al. Cutaneous metastases of internal malignancies: an experience from a single institution. Eur J Dermatol. 2017;27(6):609-14.
60. Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(6):735-40.
61. Bobba RK, Odem JL, Doll DC, Perry MC. Skin metastases in non-small cell lung cancer. Am J Med Sci. 2012;344(1):59-62.
62. Molina Garrido MJ GPC, Soto Martínez JL, Martínez Y Sevilla C, Carrato Mena A. Cutaneous metastases of lung cancer. Clin Transl Oncol. 2006;5:330-3.
63. Rodriguez-Tirado C, Sosa MS. How much do we know about the metastatic process? Clin Exp Metastasis. 2024;41(4):275-99.
64. Marrinucci D, Bethel K, Kolatkar A, Luttgen MS, Malchiodi M, Baehring F, et al. Fluid biopsy in patients with metastatic prostate, pancreatic and breast cancers. Phys Biol. 2012;9(1):016003.
65. Yu M, Stott S, Toner M, Maheswaran S, Haber DA. Circulating tumor cells: approaches to isolation and characterization. J Cell Biol. 2011;192(3):373-82.
66. Nieva J, Wendel M, Luttgen MS, Marrinucci D, Bazhenova L, Kolatkar A, et al. High-definition imaging of circulating tumor cells and associated cellular events in non-small cell lung cancer patients: a longitudinal analysis. Phys Biol. 2012;9(1):016004.
67. Lee MW, McPhee RW, Stringer MD. An evidence-based approach to human dermatomes. Clin Anat. 2008;21(5):363-73.
68. Weiss L, Ward PM, Harlos JP, Holmes JC. Target organ patterns of tumors in mice following the arterial dissemination of B16 melanoma cells. Int J Cancer. 1984;33(6):825-30.
69. Yang YP, Giret TM, Cote RJ. Circulating Tumor Cells from Enumeration to Analysis: Current Challenges and Future Opportunities. Cancers (Basel). 2021;13(11).
70. Salmon JK, Armstrong CA, Ansel JC. The skin as an immune organ. West J Med. 1994;160(2):146-52.

71. Dome B, Paku S, Somlai B, Timar J. Vascularization of cutaneous melanoma involves vessel co-option and has clinical significance. *J Pathol.* 2002;197(3):355-62.
72. Murakami T, Cardones AR, Hwang ST. Chemokine receptors and melanoma metastasis. *J Dermatol Sci.* 2004;36(2):71-8.
73. Xiong N, Fu Y, Hu S, Xia M, Yang J. CCR10 and its ligands in regulation of epithelial immunity and diseases. *Protein Cell.* 2012;3(8):571-80.
74. Narducci MG, Scala E, Bresin A, Caprini E, Picchio MC, Remotti D, et al. Skin homing of Sezary cells involves SDF-1-CXCR4 signaling and down-regulation of CD26/dipeptidylpeptidase IV. *Blood.* 2006;107(3):1108-15.
75. Cavallaro S. CXCR4/CXCL12 in non-small-cell lung cancer metastasis to the brain. *Int J Mol Sci.* 2013;14(1):1713-27.
76. Zhong W, Chen W, Zhang D, Sun J, Li Y, Zhang J, et al. CXCL12/CXCR4 axis plays pivotal roles in the organ-specific metastasis of pancreatic adenocarcinoma: A clinical study. *Exp Ther Med.* 2012;4(3):363-9.
77. Zhao FL, Guo W. Expression of stromal derived factor-1 (SDF-1) and chemokine receptor (CXCR4) in bone metastasis of renal carcinoma. *Mol Biol Rep.* 2011;38(2):1039-45.
78. Gebauer F, Tachezy M, Effenberger K, von Loga K, Zander H, Marx A, et al. Prognostic impact of CXCR4 and CXCR7 expression in pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2011;104(2):140-5.
79. Marechal R, Demetter P, Nagy N, Berton A, Decaestecker C, Polus M, et al. High expression of CXCR4 may predict poor survival in resected pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2009;100(9):1444-51.
80. Yopp AC, Shia J, Butte JM, Allen PJ, Fong Y, Jarnagin WR, et al. CXCR4 expression predicts patient outcome and recurrence patterns after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2012;19 Suppl 3:S339-46.
81. Happle R. Transposable elements and the lines of Blaschko: a new perspective. *Dermatology.* 2002;204(1):4-7.
82. Belkacemi Y, Hanna NE, Besnard C, Majdoul S, Gligorov J. Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the New Era of Molecular Subtypes. *Front Oncol.* 2018;8:112.

83. Christiansen P, Al-Suliman N, Bjerre K, Moller S, Danish Breast Cancer Cooperative G. Recurrence pattern and prognosis in low-risk breast cancer patients--data from the DBCG 89-A programme. *Acta Oncol.* 2008;47(4):691-703.
84. Zhou X, Li Y. Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Mastectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer - a Meta-Analysis. *Breast Care (Basel).* 2016;11(5):345-51.
85. Kaidar-Person O, Poortmans P, Offersen BV, Siesling S, Sklair-Levy M, Meattini I, et al. Spatial location of local recurrences after mastectomy: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(2):263-73.
86. Pedersen RN, Esen BO, Mellekjaer L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(3):391-9.
87. Cho J, Park Y, Lee JC, Jung WJ, Lee S. Case series of different onset of skin metastasis according to the breast cancer subtypes. *Cancer Res Treat.* 2014;46(2):194-9.
88. Chand AR, Ziauddin MF, Tang SC. Can Locoregionally Recurrent Breast Cancer Be Cured? *Clin Breast Cancer.* 2017;17(5):326-35.
89. Naumov GN, Akslen LA, Folkman J. Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch. *Cell Cycle.* 2006;5(16):1779-87.
90. Antonio N, Bonnelykke-Behrndtz ML, Ward LC, Collin J, Christensen IJ, Steiniche T, et al. The wound inflammatory response exacerbates growth of pre-neoplastic cells and progression to cancer. *EMBO J.* 2015;34(17):2219-36.
91. Reid SE, Scanlon EF, Kaufman MW, Murthy MS. Role of cytokines and growth factors in promoting the local recurrence of breast cancer. *Br J Surg.* 1996;83(3):313-20.
92. Sakai N, Yoshidome H, Shida T, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. CXCR4/CXCL12 expression profile is associated with tumor microenvironment and clinical outcome of liver metastases of colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2012;29(2):101-10.
93. Nishimura S, Takahashi K, Akiyama F, Oguchi M, Tada K, Makita M, et al. Classification of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: new primary cancer allows a good prognosis. *Breast Cancer.* 2005;12(2):112-7.

94. Swanson K, Wu E, Zhang A, Alizadeh AA, Zou J. From patterns to patients: Advances in clinical machine learning for cancer diagnosis, prognosis, and treatment. *Cell*. 2023;186(8):1772-91.
95. Zhang B, Shi H, Wang H. Machine Learning and AI in Cancer Prognosis, Prediction, and Treatment Selection: A Critical Approach. *J Multidiscip Healthc*. 2023;16:1779-91.
96. Unger M, Kather JN. Deep learning in cancer genomics and histopathology. *Genome Med*. 2024;16(1):44.
97. Zuo D, Yang L, Jin Y, Qi H, Liu Y, Ren L. Machine learning-based models for the prediction of breast cancer recurrence risk. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2023;23(1):276.
98. Boeri C, Chiappa C, Galli F, De Berardinis V, Bardelli L, Carcano G, et al. Machine Learning techniques in breast cancer prognosis prediction: A primary evaluation. *Cancer Med*. 2020;9(9):3234-43.
99. Ahmad J, Akram S, Jaffar A, Ali Z, Bhatti SM, Ahmad A, et al. Deep learning empowered breast cancer diagnosis: Advancements in detection and classification. *PLoS One*. 2024;19(7):e0304757.
100. Syleouni ME, Karavasiloglou N, Manduchi L, Wanner M, Korol D, Ortelli L, et al. Predicting second breast cancer among women with primary breast cancer using machine learning algorithms, a population-based observational study. *Int J Cancer*. 2023;153(5):932-41.
101. Haffty BG. Post-mastectomy Radiation, All in. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(2):286.
102. Lim GH, Alcantara VS, Ng RP, Ng R, Allen JC, Htein MMW, et al. Patterns of breast cancer second recurrences in patients after mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;196(3):583-9.
103. Zhou D, Li M, Xu F, Zheng Q, Lu Q, Hong R, et al. The prognostic significance of skin involvement in breast cancer patients with chest wall recurrence. *Ann Med*. 2023;55(1):2232299.
104. Gonzalez-Castro L, Chavez M, Duflot P, Bleret V, Martin AG, Zobel M, et al. Machine Learning Algorithms to Predict Breast Cancer Recurrence Using Structured and Unstructured Sources from Electronic Health Records. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10).

105. Hanna WM, Kahn HJ, Chapman JA, Fish EB, Lickley HL, McCready DR. Pathologic Characteristics of Breast Cancer that Predict for Local Recurrence After Lumpectomy Alone. *Breast J.* 1999;5(2):105-11.
106. Geurts YM, Witteveen A, Bretveld R, Poortmans PM, Sonke GS, Strobbe LJA, et al. Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(3):709-20.
107. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46.
108. Sopik V, Lim D, Sun P, Narod SA. Prognosis after Local Recurrence in Patients with Early-Stage Breast Cancer Treated without Chemotherapy. *Curr Oncol.* 2023;30(4):3829-44.
109. Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Yoshida A, Masuda N, Tanabe M, et al. Change in estrogen receptor, HER2, and Ki-67 status between primary breast cancer and ipsilateral breast cancer tumor recurrence. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(4):548-52.
110. Park J, Cho SY, Chang ES, Sung M, Song JY, Jung K, et al. Analysis of PIK3CA Mutation Concordance and Frequency in Primary and Different Distant Metastatic Sites in Breast Cancer. *Cancer Res Treat.* 2023;55(1):145-54.
111. Rosin J, Svegrup E, Valachis A, Zerdes I. Discordance of PIK3CA mutational status between primary and metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;201(2):161-9.
112. Dupont Jensen J, Laenkholm AV, Knoop A, Ewertz M, Bandaru R, Liu W, et al. PIK3CA mutations may be discordant between primary and corresponding metastatic disease in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(4):667-77.
113. Nakagomi H, Inoue M, Hirotsu Y, Amemiya K, Mochiduki H, Omata M. PIK3CA-AKT pathway predominantly acts in developing ipsilateral breast tumor recurrence long after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(2):349-59.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Kovacs KA, Kenessey I, Timar J. Skin metastasis of internal cancers: a single institution experience. *Pathol Oncol Res.* 2013;19(3):515-20. **IF: 1,806**

Kovacs KA, Hegedus B, Kenessey I, Timar J. Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the "seed and soil" hypothesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32(3-4):493-9. **IF: 6,449**

Kovacs KA, Kerepesi C, Rapcsak D, Madaras L, Nagy A, Takacs A, et al. Machine learning prediction of breast cancer local recurrence localization, and distant metastasis after local recurrences. *Sci Rep.* 2025;15(1):4868. **IF: 4,379**

1. Acs B, Kulka J, Kovacs KA, Teleki I, Tokes AM, Meczker A, et al. Comparison of 5 Ki-67 antibodies regarding reproducibility and capacity to predict prognosis in breast cancer: does the antibody matter? *Hum Pathol*. 2017;65:31-40.
2. Acs B, Madaras L, Kovacs KA, Micsik T, Tokes AM, Gyorffy B, et al. Reproducibility and Prognostic Potential of Ki-67 Proliferation Index when Comparing Digital-Image Analysis with Standard Semi-Quantitative Evaluation in Breast Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2018;24(1):115-27.
3. Acs B, Madaras L, Tokes AM, Kovacs AK, Kovacs E, Ozsvári-Vidakovich M, et al. PD-1, PD-L1 and CTLA-4 in pregnancy-related - and in early-onset breast cancer: A comparative study. *Breast*. 2017;35:69-77.
4. Eros N, Marschalko M, Balassa K, Hidvegi B, Szakonyi J, Ilniczky S, et al. Central nervous system involvement in CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm: a report of two cases. *J Neurooncol*. 2010;97(2):301-4.
5. Illyes I, Tokes AM, Kovacs A, Szasz AM, Molnar BA, Molnar IA, et al. In breast cancer patients sentinel lymph node metastasis characteristics predict further axillary involvement. *Virchows Arch*. 2014;465(1):15-24.
6. Madaras L, Baranyak Z, Kulka J, Szasz AM, Kovacs A, Lan PH, et al. Retrospective analysis of clinicopathological characteristics and family history data of early-onset breast cancer: a single-institutional study of Hungarian patients. *Pathol Oncol Res*. 2013;19(4):723-9.
7. Madaras L, Kovacs KA, Szasz AM, Kenessey I, Tokes AM, Szekely B, et al. Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer - a matched case control study. *Pathol Oncol Res*. 2014;20(3):581-90.
8. Pancsa T, Posfai B, Schubert A, Almasi S, Papp E, Chien YC, et al. TRPS1 expression in breast angiosarcoma. *Virchows Arch*. 2025;486(3):479-90.
9. Pataki BA, Olar A, Ribli D, Pesti A, Kontsek E, Gyongyosi B, et al. HunCRC: annotated pathological slides to enhance deep learning applications in colorectal cancer screening. *Sci Data*. 2022;9(1):370.

10. Reti Z, Toke J, Balla R, Nagy VE, Bodor M, Valkusz Z, et al. [Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in four Hungarian university centers (2000-2023)]. *Orv Hetil.* 2024;165(44):1735-45.
11. Szabo PM, Wiener Z, Tombol Z, Kovacs A, Pocza P, Horanyi J, et al. Differences in the expression of histamine-related genes and proteins in normal human adrenal cortex and adrenocortical tumors. *Virchows Arch.* 2009;455(2):133-42.
12. Szekely B, Nagy ZI, Farago Z, Kiss O, Lotz G, Kovacs KA, et al. Comparison of immunophenotypes of primary breast carcinomas and multiple corresponding distant metastases: an autopsy study of 25 patients. *Clin Exp Metastasis.* 2017;34(1):103-13.
13. Tombol Z, Eder K, Kovacs A, Szabo PM, Kulka J, Liko I, et al. MicroRNA expression profiling in benign (sporadic and hereditary) and recurring adrenal pheochromocytomas. *Mod Pathol.* 2010;23(12):1583-95.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szakmai pályafutásom idővonalának legelső szereplője a harmadéves patológiai tanulmányaim gyakorlatvezetője a II. Patológiai Intézetben Paál Edina, akinek szeretnék köszönetet mondani azért, hogy felkeltette a patológia iránti érdeklődésemet és már az Intézet akkori életébe is bepillantást nyerhettem TDK-s hallgatójaként. Praktikus tanácsai máig sem vesztek érvényükből!

Szakorvosi képzésem meghatározó alakjai első „rangidős” felügyelőm az oktatásban dr. Szabolcsi István főorvos úr, akitől a tanítás iránti elhivatottságot, és Illyés György, Gyuri, akitől a szakma iránti lelkesedést hoztam magammal, mindkettőjükre szeretettel gondolok nap, mint nap. Ahogy Kovács Margit „főorvosnő”-re is, aki máig mindannyiunk példaképe a diagnosztikus munkában.

Meghatározó számomra, hogy már fiatal szakorvosként tagjává válhattam Kulka Janina emlőpatológiai diagnosztikus és kutatási munkacsoportjának, amelynek tagjai Madaras Lilla, Tőkés Anna Mária és Szász Attila Marcell, nélkülük nem jöhetett volna létre ezen munka, illetve egész szakmai „identitásom” általuk formálódott leginkább.

Szeretnék köszönetet mondani továbbá mindazon munkatársaknak, akiktől, és akikkel együtt a patológiát tanultam és műveltem, hiszen teljes 22 éves pályafutásom a II. Patológiai Intézet falai között telt. Többekkel ugyan már nem egy a munkahelyünk, de azt gondolom, hogy velük is „régii kettes patológia” csapatának tagjai maradunk.

Köszönettel és tisztelettel gondolok az Intézet vezetőire, diákéveimben Kádár Anna professzor asszonyra, Schaff Zsuzsa professzor asszonyra, akinek a vezetése alatt kezdtem az Intézetben dolgozni, Tímár József professzor úrra, aki az első cikkek megírására ösztönzött és jelenlegi intézetvezetőnkre Kiss András professzor úrra, aki mindig is támogatott a munkámban.

Fontosnak tartom megemlíteni Bóna József tanár úr nevét, aki az Apáczai Csere János gimnáziumban volt a biológia tanárom, órái igazán meghatározó élmények voltak, amelyeken a természettudományos gondolkodás logikáját és szépségét ismerhettem meg.

És persze köszönöm szüleimnek Kovács Gábornak és Bartha Etelkának, hogy mindig támogatással és elfogadással hagyták, hogy a saját utamat járjam.