

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

Doktori tézisek

Dr. Kovács Kristóf Attila

Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája

Patológiai és Onkológiai Tagozat



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, főorvos

Dr. Zalatnai Attila PhD, egyetemi docens

Budapest
2025

BEVEZETÉS

A sejtjeink 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”). 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, illetve Ewing mechanisztikusabb, a vérkeringés útján alapuló áttétképzési teóriája. Utóbbi szerint a daganatsejtek a vénás elvezetés útján hagyják el a primer tumor lokalizációját, és az ezt követő első szervben fognak leginkább áttétet képezni. A bőr a metasztázisok szempontjából a kevésbé érintett szervek közé tartozik. 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 bőrátét 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, 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 kután góccokat. 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. További speciális kategóriát jelentenek a ritkán kialakuló „iatrogén” úton kialakult bőrátétek, amelyek laparoszkópiás műtétek port hegében vagy biopsziás szúrcsatornák mentén jönnek létre. Ezek tulajdonképpen nem is tekinthetők biológiai értelemben valódi áttéteknek, 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 hegyszövetben levő speciális érzettség és kötőszöveti mikrokörnyezet kapcsán éppen ezeket a tényezőket preferálják a homing mechanizmus során, és ebben képezzenek valódi hematogén áttétet.

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. Lokális 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. A 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 jönnek 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). Ezen két típus elkülönítésére többféle, klinikopatológiai jellemzőket figyelembe vevő klasszifikáció ismert az irodalomban, azonban ezek nem kerültek be az onkológiai ajánlásokba, ezen eseteket egységesen lokális recidívaként tartják számon. A különböző klinikopatológiai paraméterek egyre komplexebb prognosztikai és prediktív megítélésében napjainkban egyre nagyobb szerephez jutnak a gépi tanulmányos algoritmusok, így az emlőrákkal kapcsolatban is számos, a primer tumorra fókuszáló jellemző prediktív szerepe ismert, a lokális recidívákkal kapcsolatban azonban viszonylag kevés adat áll még rendelkezésre.

CÉLKITŰZÉS

Vizsgálataink első részében azt mértük fel, hogy a bőráttekek milyen gyakran fordulnak elő metasztatikus daganatos betegséggel dokumentált elhunytak körében. A bőráttekek 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 bőráttekről 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 bőráttnét, és azok eloslzáa mutat-e a primer tumorra specifikus testtájéki eloslzáat? Ezen belszervi tumorok esetén előforduló bőráttnétek 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 bőráttnétek 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 bőrérntettséget alapvetően más megközelítésben vizsgáltuk. Ezen betegcsoportban a bőrben kialakuló másodlagos daganatok egyaránt kialakulhatnak a betegség lokoregionális terjedésének illetve kiújlásának a részeként, de a belszervi 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 tanulási 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.

A dolgozatban vizsgált kérdések a következők:

1. Milyen gyakorisággal mutatható ki bőráttnét az áttétes szolid daganattal rendelkező elhunytak kórboncolása során?
2. Milyen gyakorisággal észlelhető bőrben kialakuló recidíva vagy áttét az egyes primer tumor fajtákban?
3. Milyen relatív prevalenciát mutatnak egyes tumortípusok után metasztatizálási?

4. Mutatnak-e egyes daganattípusok különös preferenciát bizonyos bőrrégiókhoz az áttétképződés során?
5. Különbözik-e egyes tumortípusok bőrátéteinek abszolút és relatív prevalenciája valamint anatómiai regionális eloszlása saját eseteink és az irodalomban fellelhető vizsgálati kohorszok között?
6. Emlőrák esetében az emlőparenchymában és a regionális bőrallományban kialakuló másodlagos daganat is lokális kiújulásnak minősül. Előrejelezhető-e a primer tumor klinikopatológiai jellemzőinek gépi tanulós algoritmussal történő elemzésével a recidíva lokalizációja?
7. Előrejelezhető-e lokálisan recidíváló emlőrák klinikopatológiai jellemzőinek gépi tanulós algoritmussal történő elemzésével a szervi áttétek kialakulása?
8. Kimutatható-e változás az emlődaganatokban vizsgált biomarkerek expressziójában a primer és a lokálisan recidíváló daganatok között?
9. Különbözik-e a PIK3CA mutációs státusz a primer tumor-recidív tumor mintapárokat vizsgálva a különböző lokalizációban jelentkező lokális recidívák esetén?

MÓDSZEREK

A bőrátétek prevalenciájának meghatározása a kórboncolási eseteken

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 bőrátét 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.

A bőrátéteket adó belszervi tumorok klinikopatológiai elemzése (relatív prevalencia, bőrrégió preferencia)

A retrospektív vizsgálatba az intézetünk biopsziás és autopsziás adatbázisából 1993 és 2010 között előforduló bőrátétes eseteket válogattuk be, melynek során csak a belszervek szolid típusú primer tumorainak bőrátéteit elemeztük, a hematológiai, bőr, fej-nyaki, és

emlőtumorokat nem vizsgáltuk, illetve kizárásra kerültek a műtéti hegekben kialakult recidívák. A biopsziás minták között vékonytű aspirációs citológiai és szövettani minták egyaránt szerepeltek. A klinikai mintavételek esetében a klinikai adatbázisban, illetve kórlepleten feltüntetett adatokat vettük figyelembe, úgymint a bőráttét lokalizációja, a bőráttét jelentkezése és a primer tumor diagnózisa között eltelt idő, és az onkológiai kezelés adatai. A kórboncolási esetek között a kórbonctani jegyzőkönyv adatait vettük figyelembe az előbbi paraméterek tekintetében. A bőráttétek 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.

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

Bőr érintettség szerepének vizsgálata lokálisan recidíváló emlőrák esetében

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 lokális recidíva meghatározása a Maastrichti Delphi Konszenzus leírás alapján történt. 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. Molekuláris patológiai vizsgálatot 34 primer tumor-recidíva mintapár esetében végeztünk retrospektív módon, a Cobas PIK3CA mutáció teszt (Roche) felhasználásával, a gyártó protokollja szerint.

A gépi tanulós algoritlussal való adatelőkészítéshez a három vagy több értékű kategórikus változók esetén „one-hot” kódolást végeztünk, mely során a változókat bináris változókká

alakítottuk (0=hamis, 1=igaz). A végső táblázat 154 sort (betegek) és 85 oszlopot (változók) tartalmazott. 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 recidíva 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 ($\text{max_d} = 1, 2, 3, 5$ és $\text{n_est} = 1, 2, 5, 10, 20, 100$). A ROC AUC szerint magas pontosságú modellek közül a legegyszerűbbeket választottuk (preferált $\text{max_d}=1$ 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 ($\text{max_d}=1$, $\text{n_est}=20$), Rec_mamma ($\text{max_d}=1$, $\text{n_est}=100$) és Rec_scar ($\text{max_d}=1$, $\text{n_est}=10$) esetekben, és nem teljesült a fennmaradó esetekben. A gépi tanulási 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.

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 teszttel vizsgáltuk amennyiben mindkét változó bináris volt, illetve kétoldalas t-teszttel, 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 teszttel végeztük.

EREDMÉNYEK

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 belszervi tumorokat vizsgáló klinikopatológiai elemzéshez az 1993-2010 közötti biopsziás és autopsziás adatbázisból 80 páciensnél találtunk bőráttétet, akik 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. 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 hasnyálmirigyrák legritkábban bőráttétet. 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, a leggyakoribb testtáji lokalizáció a has bőre volt, ez 34 esetben volt érintett (42,5%). A mellkas és a fej-nyaki régió bőrén 15-15 esetben alakult ki áttét (18,75-18,75%). A végtagok és a genitáliák bőre mindössze 6 esetben tartalmazott bőráttétet (7,5%). A bőráttétek 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 tüődaganatok áttéteinek 90,5%-a a rekesz feletti bőrt érintette. A vese- és májtumorok bőráttétei a primer tumor elhelyezkedéséhez képest éppen ellentétes, azaz a rekesz feletti bőrterület felé mutattak preferenciát (85,8% és 60%). A bőráttétek ilyen irányú eloszlása tehát erősen szignifikáns különbséget mutatott a különböző szervek tumorai között. Vizsgáltuk az áttétek ventralis/dorsalis, illetve a primer tumorhoz képesti azonos/ellenoldali eloszlását is, amelyek

nem mutattak szignifikáns összefüggéseket, ugyanakkor minden tumortípus esetében a ventralis testfél bőrállománya volt dominánsan érintett (84,7%).

A rendelkezésre álló 14 bőrátét 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.

Metaanalízisünkben saját vizsgálati eredményeink mellett az irodalomban elérhető tanulmányok adatait elemeztük. Sajátunkon kívül két tanulmányban volt meghatározható a bőrátétek gyakorisága a belszervi daganatok esetén: egy taiwani populációban végzett vizsgálat, valamint egy észak-amerikai populációban végzett felmérés adatai ismertek. A bőrátétek pontos anatómiai lokalizációja 3 független tanulmányban volt elérhető. Emellett külön vizsgáltuk a bőrátétek anatómiai eloszlását a tüdőrákok, colorectalis carcinomák, veserákok és májrákok körében. 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. Az abszolút prevalencia adatait tekintve saját eredményeink a taiwani tanulmánnyal mutattak hasonlóságot, az észak-amerikai adatok magasabb előfordulást mutattak. A relatív gyakoriságok tekintetében mindhárom tanulmányban, gyakorlatilag egyező mértékben, a veserákok mutatták a legmagasabb bőrátét képzési preferenciát. A tüdőrákok bőrátéteinek 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. A bőrátétek lokalizációja a saját adataink mellett 3 további tanulmányból volt meghatározható, így összesen 286 esetet tudunk feltüntetni. Ezek közül két tanulmányban a fej-nyaki régió, egy közleményben a végtagok bőre volt az áttétek által leginkább érintett terület. A bőrátétek 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. A főbb tumortípusok bőrátéteinek pontos testtájéki megoszlását 444 eset adatainak felhasználásával tudtuk elemezni: az összesített irodalmi adatok és saját eredményeink egyaránt azt mutatták, hogy tüdőrák esetén a mellkas és a fej-nyaki régió, vastagbélrák esetén a has, veserák esetén a fej nyaki régió bőre érintett leginkább, míg a májrák bőrátétei egyenletes eloszlást mutatnak ezen régiók között.

A lokálisan recidíváló emlőrákot elemző vizsgálatunkba 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 heggen összefüggésben és 18 betegnél heghez nem társulóan a mellkasfal ép bőrén 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 pozitívitas 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 terápia 8%-ban, sugárterápiát 75,2%-ban alkalmaztak.

A lokális recidívák lokalizációját előrejelző gépi tanulós algoritmusunk 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 progesteron receptor státusz voltak.

A távoli áttétek előrejelzésében mind a primer tumor, mind a lokális recidiva jellemzőit vizsgáltuk. 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 recidiva kialakulásának ideje a primer diagnózishoz képest, a lokális recidiva lokalizációja, és a kemoterápia alkalmazása voltak. Késői lokális recidiva és az emlőállományban kialakuló tumor kiújulás esetén kisebb arányban alakult ki távoli áttét, míg a kemoterápiát kapó csoportban nagyobb valószínűséggel jelentkezett szervi disszemináció.

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

A primer tumor és recidívapárok esetében megvizsgáltuk a daganatok immunfenotípusában bekövetkező változásokat is. 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.

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 mintapárok között 8 esetben fordult elő eltérés a PIK3CA mutációs státuszában, előfordult vad-típusról mutáns típusra váltás és vice versa, valamint egy esetben a PIK3CA mutáció típusa változott. A kis esetszám miatt nem végeztünk statisztikai elemzést ezeken az adatokon, de az eredményekben nem láttunk olyan tendenciát, miszerint a PIK3CA státusz prediktív értékkel bírna a lokális recidívák típusát 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 bőrrégió 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 bőrátteleinek 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 áttetek jelentkezésével.
9. A primer tumor-recidiva párokban az esetek mintegy negyedében különbözött a PIK3CA mutációs státusz, ez nem mutatott összefüggést a recidiva típusával.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE (A disszertációhoz kapcsolódó közlemények)

1. Kovacs KA, Kenessey I, Timar J. Skin metastasis of internal cancers: a single institution experience. *Pathol Oncol Res.* 2013;19(3):515-20.
2. 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.
3. 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.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE (A disszertációtól független közlemények)

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, Illiczky 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.