

Melanoma és terhesség asszociált melanoma
klinikopatológiai és prognosztikai faktorainak vizsgálata

Doktori tézisek

dr. Fábíán Melinda

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kárpáti Sarolta, DSc, egyetemi tanár

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

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Domján Gyula, PhD, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kulka Janina, PhD, egyetemi tanár
Dr. Lengyel Zsuzsanna, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2018

1. Bevezetés

A melanoma az egyik leggyakoribb terhesség asszociált rosszindulatú daganat, mely a melanomák közötti egyedülálló entitásként állva, gyakran okoz terápia kihívásokat. A terhesség asszociált melanoma (TAM) pontos incidenciája nem ismert, de 2,00-5,00 közötti a 100 000 graviditásra jutó melanomák száma. A melanomával diagnosztizált nőbetegek egyharmadánál a diagnózis a reprodukzív életkorra esik.

A nők körében észlelt magasabb incidenciái adatok, a férfiak körében észlelt kedvezőtlenebb betegségkimenetel, a tumorban jelen lévő klasszikus ösztrogén receptorok, felvetik a melanoma esetleges hormonszenzitivitását.

Az ösztrogének és potens származékuk, a 17β -ösztradiol (E2) fontos szerepet töltenek be a fiziológias folyamatok (reprodukción, sejtek növekedése és differenciációja) mellett egyes patológias folyamatokban is (tumorigenezis). A hatások mediálása a legtöbb esetben a nukleáris szteroid receptorcsaládba tartozó klasszikus ösztrogén receptorokon (ER: ER α és ER β) keresztül megy végbe, mely szolubilis receptorok a citoplazma és a sejtmag között vándorolnak. A receptorok közötti egyenlőtlenség egyes ösztrogén szenzitív daganatokban progresszióhoz vezethet.

A klasszikus ösztrogén jelátviteli útvonal mellett, az E2 a G protein-kapcsolt ösztrogén receptoron keresztül az alternatív mitogén aktivált protein kináz (MAPK) útvonal és az extracelluláris szignál-regulálta

kináz (Erk)-1/2 aktiválására is képes. A 2000-es évek elején, a nem-klasszikus, 7-transzmembrán receptorcsaládba tartozó G protein-kapcsolt ösztrogén receptort (GPER) ösztrogén kötő receptorként azonosították. A GPER jelentősége kulcsfontosságú olyan szövetekben és sejtekben is, ahol a klasszikus ER-k hiányoznak, hiszen az ösztrogén hatásokat ez a receptor közvetítheti.

2. Célkitűzés

1) Tekintve, hogy a melanoma az egyik leggyakrabban diagnosztizált terhességi rosszindulatú daganat, célul tűztük ki előfordulásának és ezen betegek AJCC szerinti stádiummegoszlásának meghatározását a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán.

2) Az irodalmi adatok megoszlának a terhesség asszociált- és a nem terhesség asszociált melanomák (NTAM) klinikopatológiai jellemzőit és túlélési adatait tekintve. Kíváncsiak voltunk, hogy különböznek-e a Klinikánkon diagnosztizált TAM esetek rutin diagnosztikában alkalmazott klinikopatológiai jellemzői és a betegek túlélése, a stádium- és életkor szerint megegyező NTAM betegek primer tumorjellemzőitől és túlélési adataitól.

3) A klasszikus ösztrogén receptor, az ER β jelenlétét korábban már leírták melanomában. Kíváncsiak voltunk, hogy gyakoribb-e az

expressziója TAM-ban, van-e különbség a receptor előfordulásának gyakoriságában a graviditás alatti és a posztpartum melanomák, valamint a férfi és a női melanomák között.

4) A daganatpatológiában egyre szélesebb körben vizsgált GPER, számos hormonszenzitív tumorban prognózist jelző faktor. Mivel humán melanoma mintán jelenlétét még nem írták le, így célul tűztük ki a GPER expressziójának és szubcelluláris lokalizációjának meghatározását melanomában. Kíváncsiak voltunk, van-e különbség a receptor előfordulásában a TAM és a NTAM csoportok, a graviditás alatti és a portpartum melanomák, valamint a nemek közötti megoszlás tekintetében.

5) A Breslow-féle tumorvastagság, a mitózis index és az ulceráció lokalizált melanoma esetén a prognózist nagymértékben meghatározó klinikopatológiai faktorok. Vizsgálni kívántuk, hogyan alakulnak fenti jellemzők az egyes ER szubtípusok jelenléte esetén melanomában.

6) Célunk volt annak meghatározása, hogy van-e különbség a *de novo* és a naevus talaján kialakult melanomák ER státuszában, befolyásolja-e a tumor anatómiai lokalizációja és szövettani típusa az egyes ER-k jelenlétét, és van-e összefüggés a PLI előfordulása, mintázata, és az ER státusz között.

7) Vizsgálni kívántuk, hogy az ER-ok expressziójának van-e melanómában prognózist előrejelző szerepe, és hogyan befolyásolja az ER β és a GPER szoliter vagy szimultán expressziója a betegségmentes túlélést.

3. Módszerek

A TAM betegek klinikopatológiai adatainak retrospektív feldolgozása

Vizsgálatunk első részében, az epidemiológiai adatgyűjtés során a 2003. január 1 – 2014. december 31. közötti periódust tekintettük át a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika onkodermatológiai ambulanciájának beteganyagában, így retrospektív módon történt mind a terhesség asszociált (TAM: n=34 (beleértve egy duplex melanomával diagnosztizált beteget), n=17 graviditás alatti és n=17 postpartum, átlagéletkor: 32,5 \pm 5,6 év), mind a nem terhesség asszociált (NTAM, n=64) kontroll férfi (n=32, átlagéletkor 33,8 \pm 4,9 év) és női (n=32, átlagéletkor 32,7 \pm 7,11 év) betegcsoportok kiválasztása.

Klinikopatológiai adatfeldolgozás

A klinikopatológiai jellemzők összehasonlítása során a melanoma rutin patológiai diagnosztikájában alkalmazott paramétereinek analízise (szövetani típus, Breslow-szerinti tumorvastagság és Clark-féle inváziós szint, tumor sejt típus, mitózis index, peritumoralis limfocita infiltráció (PLI), ér invázió, ulceráció, nekrozis, regresszió, szatellita jelenléte/hiánya, S-100 protein szérumszint, BRAF mutációanalízis) történt.

Statisztikai elemzés

A statisztikai tesztek elvégzése az IBM SPSS Statistics for Windows (22.0 verzió, Armonk, NY, USA:IBMCorp.) programcsomagban történt. Folytonos változók esetében, a TAM és a NTAM csoportok összehasonlítása kétmintás t-próbával (diagnóziskori életkor) és Mann–Whitney U teszttel (Breslow-féle tumorvastagság és mitózis index) történt. A csoportok közötti diszkrét változók esetében (pl. Clark-féle inváziós szint, PLI, tumor sejt típus, szövetani típus) khi-négyzet- vagy Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk. A betegek túlélését Kaplan-Meier túlélési analízissel, log-rank teszttel végeztük. Az összes statisztikai teszt kétoldali volt és $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

A klasszikus- és a nem klasszikus ösztrogén receptorok immunhisztokémiai vizsgálata és klinikopatológiai faktorokkal való összefüggések vizsgálata

Az ER-k vizsgálatához a meglévő beteganyagot további négy beteg bevonásával egészítettük ki, ugyanis bevonásra kerültek a 2015. december 31-ig diagnózisra kerülő terhesség asszociált melanomák is (n=38 TAM, átlagéletkor: $33,07 \pm 5,15$ (8 beteg tartozott az első, 8 a második, 4 a harmadik trimeszterbe és 18 a postpartum csoportba)).

A kontrollcsoport megalkotásánál további 43, TAM-nak megfelelő életkorú (18-45 év) és Breslow-szerinti tumorvastagságú, TAM betegekhez hasonló klinikopatológiai jellemzőkkel rendelkező betegeket választottunk az NTAM csoportba, férfiakat (n=21, átlagéletkor: $34,34 \pm 5,63$) és nőket (n=22, átlagéletkor: $33,75 \pm 6,41$) egyaránt.

A receptor expresszió vizsgálata előtt a TAM és a NTAM csoportok legfontosabb klinikopatológiai jellemzőit (Breslow-féle tumorvastagság, *de novo*- vagy naevus talaján kialakult melanoma, melanoma lokalizációja, szövettani típusa, mitózis index, ulceráció, PLI, tumort infiltráló limfociták (TIL), átlagos követési idő) a három betegcsoportban (TAM, NTAM férfi (NTAM-F) és NTAM nő (NTAM-N) külön-külön is összehasonlítottuk.

Immunhisztokémiai és immunfluoreszcens vizsgálatok

Az ER α , az ER β és a GPER fehérje expresszió analízisére 81 beteg archivált, formalinban fixált, paraffinba ágyazott melanoma mintáin került sor immunhisztokémiával (és egyes esetekben immunfluoreszcenciával is), míg a TM csoport esetében progesteron receptor (PGR) analízist is végeztünk.

A magi és a citoplazmatikus pozitivitás osztályozása egy kombinált skálarendszer szerint történt. A festődés intenzitása alapján (- (0), + (1), ++ (2) vagy +++ (3), a pozitívan festődött tumor- vagy gyulladásszerű sejtek relatív százalékos aránya alapján: (0% (0), <10% (1), 10-60% (2) és > 60% (3) pontot adtunk. Az 1 esetre adott átlagos pontértéket 10 darab, 40x-es nagyítású mezőn számolt pontok átlagából számítottuk (min. 0, max. 6 pont). Egy esetet akkor tekintettünk pozitívnak, ha minimum 2 pontot ért el.

A tumorsejteken kívül a TIL és a PLI is a fenti kombinált skála alapján kapott pontértéket. Amennyiben PLI volt jelen, úgy a limfociták lokalizációja alapján 5 mintázatot különböztettünk meg:

- 1) „*leading edge/növekedési zóna*” (a tumormassza mentén, azt sávszerűen körülölelve),
- 2) „*shoulder effect/váll-effektus*” (a tumormasszát két oldalról közrefogva),
- 3) „*perivascular/perivaszkuláris*” (tumormassza környezetében, de az erek mentén),
- 4) „*around the tumor nest/sejtfészkek körüli*” (a tumorsejt fészkek körül) és
- 5) „*focal/fokális*” (fokálisan, elszórtan).

Statisztikai elemzés

A vizsgálat második részében a folytonos változók összehasonlításánál (Breslow-féle tumorvastagság és mitózis index) a csoportok között Mann-Whitney U (két csoport esetében) vagy Kruskal-Wallis tesztet (három vagy több csoport) alkalmaztunk. A kategorikus változók függetlenségét (betegcsoportok, receptor expresszió, ulceráció, melanoma lokalizáció, szövettani típus, TIL, PLI) khi-négyzet vagy Fisher-egzakt teszttel vizsgáltuk. A receptor expresszió és a betegcsoportok közötti asszociáció meghatározása khi-négyzet teszttel és a tervezett páronkénti összehasonlítás módszerével történt. A receptor expresszió, a Breslow-féle tumorvastagság, az ulceráció és a terhesség betegségmentes túlélésre (disease free survival, DFS) való hatásának vizsgálata céljából egyváltozós és többváltozós Cox regressziós modelleket alkalmaztunk. Az egyes csoportok kockázatának összehasonlítására hazard ratio-t (HR) és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot (CI) számoltunk. Az összes statisztikai próba kétoldali volt és $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

A TAM betegek klinikopatológiai jellemzői

A terhesség asszociált melanomák döntő többsége *de novo* keletkezett (26/35 eset, 74,2%), míg kb. az esetek egynegyedében (8/35 eset; 22,8%) szövettanilag igazoltan naevus talaján. A melanomák kialakulása szempontjából a TAM csoportban a leggyakoribb predilekciós hely a napfény exponált alsó végtag (15/35; 42,8%), az NTAM, női csoportban a törzs (14/32; 43,7%) és az alsó végtag (13/32; 40,6%), míg a NTAM, férfi csoportban a törzs (20/32; 62,5%) volt. A legtöbb TAM eset (23/34, 67,6%) diagnózisára korai stádiumban került sor, 2/34 esetben (5,9%) *in situ* melanoma és 21/34 esetben (61,7%) I-es stádiumú melanoma. A leggyakoribb szövettani típus mindhárom csoportban a szuperficiálisan terjedő melanoma (SSM) volt, melyet a nodularis melanoma (NM) követett. A TAM betegek átlagos Breslow-szerinti tumorvastagsága $1,58 \pm 1,38$ mm, az átlagos mitózis index pedig $4,74 \pm 6,04/\text{mm}^2$ volt. A Clark-féle inváziós szint tekintetében a legtöbb eset a Clark III-as és IV-es csoportba tartozott, 10/33 (30,3%) és 12/33, (36,4%). A leggyakoribb tumor sejttípus mindhárom csoportban a naevoid volt, melyet az epitheloid, majd az orsósejtes követett. Fent említett fontos klinikopatológiai faktorokat figyelembe véve, nem találtunk szignifikáns különbséget a TAM és a NTAM csoportok között. A PLI előfordulása gyakoribb

volt a TAM, mint a NTAM csoportban és az „enyhe” PLI szignifikánsan gyakoribb volt a TAM, mint az NTAM ($p=0,029$) vagy az NTAM női csoportban ($p=0,032$). A vizsgált betegcsoportokban szatellita jelenléte nem volt igazolható. Nem volt szignifikáns különbség az ulcerációban, a nekrozisban, a regresszióban a három csoport között.

Öt TAM beteg esetében, a primer melanoma diagnózisát követően szekunder primer tumor alakult ki. Egy in vitro fertilizációban részt vevő gravida esetében szimultán két primer melanoma került diagnózisra. 25 TAM esetében szérumban S-100 proteinszint meghatározás történt, mely diagnóziskor mindegyik esetben normál tartományban volt ($0,052\pm 0,02$). A BRAF mutáció analízisére összesen 30 TAM esetében került sor, melyek közül 11/30 (36,6%) esetben a BRAF gén V600E exonján pontmutációt detektáltunk. Hét TAM beteg esetében fordult elő sentinel nyirokcsomó pozitívítás, és ezen betegek közül négy betegnél távoli áttét is kialakult. A viszonylag rövid követési idő miatt (átlag 3,52 év (SD 3,2)) az 5-éves túlélés meghatározására mindössze tizenhat TAM beteg esetében került sor, melyek közül 15 TAM beteg (93,75%) a melanoma diagnózist követően 5 évet túlélt.

Kaplan-Meier analízissel nem találtunk szignifikáns különbséget a TAM és a NTAM betegek teljes túlélésében. Az átlagos, hónapokban számított túlélés TAM esetében 122,29 (SD 6,60) hónap, NTAM, női

betegeknél 116,23 (SD 6,61) hónap és NTAM, férfi betegeknél 91,70 (SD 4,19) hónap volt.

A klasszikus- és a nem klasszikus ösztrogén receptorok előfordulása a vizsgált betegcsoportokban

ER α a vizsgált 81 tumor közül mindössze egy esetben expresszáldott. Progeszteron receptort a graviditás során diagnosztizált (n=20) melanomák egyikében sem detektáltunk.

Az ER β az összes betegcsoportban expresszáldott (graviditás alatti (TM): 85%, posztpartum (PPM): 77,8%, TAM: 81,6%, NTAM-N: 59,1%, NTAM-F: 61,9%, NTAM: 60,5%). Az NTAM betegcsoportban az ER β volt a domináns receptor (60,5% vs. 27,9%, $p=0,0010$) a GPER-el szemben. A TAM csoporton belül mind a GPER, mind az ER β expresszió gyakorisága nagyjából megegyezett (81,6% vs. 78,4%, $p=0,7290$). Az ER β receptor pozitív melanomák szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a terhesség asszociált melanomákban, mint a NTAM csoportban (81,6% vs. 60,5%, $p=0,0378$), viszont nem volt szignifikáns különbség a receptor megoszlásában a graviditás alatti vagy a posztpartum melanomák, illetve a nemek között.

A GPER előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a TAM, mint a NTAM csoportban (78,4% vs. 27,9%, $p=0,0000$). A receptor

megoszlásában nem volt szignifikáns különbség a graviditás alatti vs. posztpartum (85,0 % vs. 70,6%, $p=0,2886$), vagy a nemek közötti megoszlás (22,7% vs. 33,3%, $p=0,4383$) tekintetében. GPER pozitívítás esetén, az esetek 95%-ában (39/41) ER β pozitívítást is detektáltunk. A dupla pozitív tumorok szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a TAM, mint a NTAM csoportban (73,0 % vs. 27,9%, $p=0,0001$). Hasonlóan az ER β -hoz és a GPER-hez, nem találtunk szignifikáns különbséget a dupla pozitív tumorok megoszlásában a graviditás alatti vagy a posztpartum melanomák ($p = 0,7633$), illetve a nemek között sem ($p=0,4383$).

A terhesség trimesztereit tekintve nem volt szignifikáns különbség sem az ER β , sem a GPER vagy a dupla pozitív melanomák megoszlásában.

A melanomák klinikopatológiai faktorai az ösztrogén receptor státusz függvényében

A Breslow-féle tumorvastagság szignifikánsan alacsonyabb volt az ER β pozitív, mint az ER β negatív esetekben (átlag 1,29 mm vs. átlag 2,10 mm, $p=0,0093$). GPER jelenléte esetén az alacsonyabb tumorvastagság szintén megfigyelhető volt (átlag 1,23 mm vs. átlag 1,80 mm, $p=0,2084$), de a különbség csak az NTAM-F csoportban volt szignifikáns (átlag 0,54 mm vs. átlag 1,91 mm, $p=0,0256$).

GPER/ER β dupla pozitív tumorok esetén a tumorvastagság szintén alacsonyabb volt, mint a dupla negatív esetekben (átlag 1,24 mm, SD 1,03 vs. átlag 2,23 mm, SD 1,80, $p=0,0156$).

A melanomákat vékony (≤ 1 mm) és vastag (>1 mm) csoportokra osztva, a teljes betegpopulációt vizsgálva ($n=81$), mind a szoliter, mint a szimultán ER β és GPER expresszió előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a vékony melanomákban ($p=0,0032$, $p=0,0381$ és $p=0,0244$) az 1 mm fölötti tumorokhoz képest.

Az egész betegpopulációt vizsgálva, a mitózis index szignifikánsan alacsonyabb volt az ER β pozitív, mint a receptor negatív esetekben (átlag 2,40, SD 2,71 vs. átlag 6,00, SD 5,72) ($p=0,0011$).

A teljes betegpopulációt vizsgálva, a GPER pozitív esetekben a mitózis index szintén alacsonyabb volt (átlag 2,56, SD 2,72 vs. átlag 4,57, SD 5,24) ($p=0,1027$) a GPER negatív esetekhez képest, de szignifikáns különbséget csak a NTAM-F (átlag 0,50, SD 0,84 vs. átlag 4,93, SD 5,28) és az NTAM csoportban (átlag 1,30, SD 1,57 vs. átlag 4,90, SD 5,58) észleltünk ($p=0,0326$ és $p=0,0260$).

A teljes betegpopulációt vizsgálva, GPER/ER β szimultán expressziója során szignifikánsan alacsonyabb mitózis indexet detektáltunk a GPER/ER β dupla pozitív tumorokban, a dupla negatív esetekhez képest (átlag 2,35, SD 2,56 vs. átlag 5,78, SD 5,82) ($p=0,0036$).

Az ulceráció és a receptor expresszió közötti asszociáció vizsgálata során különbséget egyedül a TAM csoportban észleltünk, ahol a

GPER pozitív esetekben szignifikánsan alacsonyabb volt az ulceráció előfordulása a receptor negatív esetekhez képest ($p=0,0489$).

A PLI előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt az ER β -($p=0,0053$), a GPER- ($p=0,0000$) vagy a dupla pozitív ($p=0,0001$) melanomákban, mint a receptor negatív esetekben. Vékonyabb melanomák esetében (Breslow-féle tumorvastagság: 0,89 mm) az ún. *leading edge/növekedési zóna* típusú PLI mintázat volt megfigyelhető ($p=0,0316$), míg a vastagabb tumorok esetében (átlagos tumorvastagság 1,88 mm) a *shoulder effect/váll effektus* PLI mintázat volt detektálható ($p=0,0104$). A PLI mintázatát nem befolyásolta az ER-k jelenléte.

Nem volt szignifikáns különbség a naevus asszociált és a *de novo* kialakult melanomák ER β , GPER vagy ER β /GPER státuszában ($p=0,6601$, $p=0,9164$ és $p=0,9164$). A tumor anatómiai lokalizációja (fej-nyak, felső végtag, törzs, alsó végtag), vagy a melanomák szövettani típusai (in situ, SSM, ALM, NCM és egyéb) és a receptor expresszió gyakorisága között szintén nem találtunk szignifikáns összefüggést.

Az ösztrogén receptor expresszió és a betegségmentes túlélés közötti összefüggések

Egyváltozós Cox regressziós modellben, a lokális recidívák és a távoli metasztázisok kialakulásának esélye 0,696-szor (95% CI, 0,539-

0,899) ($p=0,0056$), míg többváltozósban 0,785-szer (95% CI, 0,582-1,058) ($p=0,1113$) volt alacsonyabb a GPER/ER β dupla pozitív melanomákban. Vastagabb melanomák (>1 mm) esetében a lokális recidívák és a távoli áttétek előfordulása 7,912-szer volt magasabb egyváltozós (95%CI, 2,769-22,604) ($p=0,0001$) és 5,047-szer többváltozós (95% CI, 0,529-48,148) ($p=0,1595$) analízisben a vékony melanomákhoz (≤ 1 mm) képest.

Az ulceráció jelenléte szignifikánsan növelte a lokális recidívák és a metasztázisok előfordulását, mind egyváltozós (HR 3,515, 95% CI, 1,634-7,560) ($p=0,0013$), mind többváltozós (HR 5,638, 95% CI, 1,205-26,384) ($p=0,0281$) analízisben. Többváltozós analízisben a graviditás nem befolyásolta kedvezőtlen módon a melanomás betegek betegségmentes túlélését.

5. Következtetések

1) Egy hazai onkodermatológiai centrumban a reprodukív életkorban lévő (18-45 év), melanomával diagnosztizált nőbetegek körében a TAM előfordulása relatíve magas volt, ugyanakkor egy általánosan kedvező prognózist detektáltunk, amely a korai melanoma diagnózissal és a betegek kedvező stádiummegoszlásával volt magyarázható.

2) A jelenleg használt, klasszikus klinikopatológiai jellemzők

összehasonlítása során nem találtunk szignifikáns különbséget a Breslow-szerinti tumorvastagságban, a Clark-féle inváziós mélységben, a tumor sejttípusban, a mitózis indexben, az ulceráció, a szatelliták, az érinvázió, a nekrosis, a regresszió jelenlétében/hiányában, a vizsgált TAM csoportban illetve a hasonló klinikopatológiai sajátosságokkal rendelkező, kontroll női és férfi betegcsoportokban, kivéve a PLI-t, melynek előfordulása gyakoribb volt a TAM csoportban.

3) A terhesség asszociált melanomás betegek teljes túlélése a vizsgált időintervallumban nem különbözött az ugyanolyan életkorú és AJCC stádiumú női- vagy férfi betegektől, ezzel a korábban megjelent irodalmak jelentős részét megerősítettük.

4) A graviditás alatti melanómák egyike sem expresszáta a progesteron receptort, ösztrogén receptor alfát pedig mindössze egy ALM esetében detektáltunk, így fenti két receptornak a TAM prognózisának előrejelzésében feltehetően elenyésző szerepe lehet.

5) Az ER β mindegyik betegcsoportban viszonylag magas előfordulási gyakorisággal fordult elő, de szignifikánsan gyakoribb volt a TAM, mint az NTAM csoportban (81,6% vs. 60,5%, $p=0,0378$). Nem találtunk szignifikáns eltérést a receptor gyakoriságában a nemek, a posztpartum vagy a graviditás alatt diagnosztizált melanómák között.

6) Az ER β pozitív melanomák tumorvastagsága, mitózis indexe szignifikánsan alacsonyabb volt az ER β pozitív, mint az ER β negatív tumorokban. A PLI előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt az ER β -pozitív, mint a negatív melanomákban, viszont nem volt összefüggés az ulceráció jelenléte/hiánya és a PLI mintázata valamint ER β expresszió között.

7) Humán melanoma szövetben elsőként sikerült azonosítanunk a citoplazmatikus GPER-t. A GPER szignifikánsan gyakrabban fordult elő a TAM, mint a NTAM női vagy férfi csoportokban. A NTAM csoportban a GPER ritkábban fordult elő az ER β -hoz képest. Hasonlóan az ER β -hoz, megoszlásában nem találtunk szignifikáns különbséget az NTAM csoportban a nemek között, vagy a graviditás alatti és posztpartum melanomák között.

8) Hasonlóan az ER β -hoz, a GPER pozitív melanomák Breslow-féle tumorvastagsága, mitózis indexe alacsonyabb volt, illetve a TAM csoportban az ulceráció szignifikánsan ritkábban fordult elő a GPER pozitív, mint a GPER negatív esetekben.

9) Az ER β és a GPER az esetek 95%-ában együtt, szimultán módon fordult elő. A szoliter expresszióhoz hasonlóan, GPER/ER β dupla pozitivitás esetén szignifikánsan alacsonyabb volt a tumorvastagság és a mitózis index, mint a dupla negatív melanomákban.

10) GPER/ER β dupla pozitív melanomák esetén a lokális recidívák és a metasztázisok valószínűségének esélye alacsonyabb volt. Az 1 mm fölötti tumorvastagság és az ulceráció növelte az áttétképződés esélyét. Többváltozós Cox regressziós modellben a gravititás, mint lehetséges prognosztikai faktor nem növelte sem a lokális recidívák, sem a távoli áttétek előfordulásának esélyét.

Összefoglalásként elmondható, hogy legjobb tudomásunk szerint elsőként detektáltuk a GPER jelenlétét humán melanoma szövetben, és mutattuk ki ennek gyakori előfordulását, ko-expresszióját ER β -val. A GPER/ER β dupla pozitív melanomák esetén kedvezőbbek voltak a melanomás betegek klinikopatológiai jellemzői, valamint a betegségkimenetele, így vizsgálataink alapján feltételezhető, hogy a GPER és a ER β szoliter vagy szimultán módon, új prognosztikai markerként szolgálhat lokalizált melanoma esetén.

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Fábián M., Tóth V., Somlai B., Hársing J., Kuroli E., Rencz F., Kuzmanovszki D., Szakonyi J., Tóth B., Kárpáti S. (2015) Retrospective analysis of clinicopathological characteristics of pregnancy associated melanoma. *Pathol Oncol Res.* 21(4):1265-71.

IF: 1,940

M Fábián, F Rencz, T Krenács, V Brodszky, J Hársing, K Németh, P Balogh, S Kárpáti. (2017) Expression of G protein-coupled estrogen receptor, GPER in melanoma and in pregnancy-associated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31(9):1453-1461.

IF: 3,528

A disszertációtól független publikáció

Széky B., Silló P, **Fábián M**, Mayer B, Kárpáti S, Németh K. (2016) Role of cancer stem cells in the progression and heterogeneity of melanoma. *Orv Hetil.* 157(34):1339-48.

IF: 0,349