

# Beszámoló a Nemzeti Onkológiai Kutatás-fejlesztési Konzorcium 2003. évi tevékenységéről

Tímár József

Nemzeti Onkológiai Kutatás-fejlesztési Konzorcium\*

Az emlőrákokra vonatkozó kutatások keretében az örökletes daganatokban szerepet játszó BRCA1 gén ún. splicing-mechanizmusainak részleteire derült fény. Sporadikus emlődaganatok esetében kiderült, hogy a szövettani típustól függően érintettek a DNS-repair gének. Csontáttétképzésre hajlamos daganatokban az NM23 metasztázis-szuppresszor csökkent expresszióját és a c-met, c-erbB2 és p53 fokozott expresszióját észleltük. Ugyanakkor megállapítottuk, hogy az áttétek c-erbB2 genotípusa nem feltétlenül egyezik a primer tumoréval. A chip-technológia és mennyiségi PCR technikák bevezetésével lehetőség nyílt a daganatok terápiás érzékenységre való becslésére.

A vastagbélrákra vonatkozó kutatásaink során epidemiológiai vizsgálataink felderítették kistérségi előfordulásának egyenetlenségeit, amelyek ún. klasztereket mutattak Budapesten, Heves, Jász-Nagykun-Szolnok, Nógrád, Komárom-Esztergom és Baranya megyékben, míg a végbélrák a Dunántúl egyes megyéiben halmozódott. Miután ez az egyik leggyakoribb rosszindulatú daganat mindkét nemből, igen nagy a jelentősége a hatékony szűrésnek, aminek alapja a rejtett bélvérzés kimutatása, mely célból kettős-antitestes módszert dolgoztunk ki és teszteltünk. A sporadikus vastagbél-daganatok genetikai hátterére vonatkozó vizsgálataink azt mutatták, hogy a mikroszatellita-instabilitás nemcsak allélnyereség révén, hanem hipermetiláció útján is kialakulhat. Ugyanez a metilációs mechanizmus gyakran játszik szerepet az APC és E-cadherin szuppresszor-gének inaktiválódásában is. A vastagbél-daganatok terápiájának alapját képező 5-FU molekuláris targetjének vizsgálata során meghatároztuk a gén hazai polimorfizmusának mintázatát, és annak összefüggését a terápiás érzékenységgel, illetve a betegség prognózisával. Az 5-FU antitumorális hatásának kétfázisú voltát detektáltuk, ahol első lépésben, az érzékeny sejtekben a TS gén csökkent expressziója lép fel, majd második hullámban a rezisztens sejtek TS enzimét egy 5-FU metabolit gátolja.

A fejnyaki daganatokat nagyszámú beteg esetében vizsgáltuk, keresve az egyre növekvő hazai incidenciát genetikai hátterét. Megállapítottuk, hogy bizonyos DNS-metilációs enzim (MTHFR) génjének polimorfizmusai eltérő szerepet játszhatnak (védő illetve elősegítő tényezők) a daganat kialakulása szempontjából. A már kialakult daganatokban igen gyakori lokális immunszuppressziót detektáltunk. Megállapítottuk, hogy ezen daganatfejlés radioterápiájának hatékonyságát a daganatos erekre gyakorolt hatás alapvetően befolyásolja.

A gyermekonkológiai program keretében nagyszámú neuroblastoma VMA-szűrési tapasztalatait összegeztük. Az ALL diagnosztikája illetve az MRD kimutatása szempontjából fontos lehet hogy az általános marker, a WT1 új variánsait írtuk le, míg a betegség terápiája szempontjából érdekesek a reténsavkezelésre vonatkozó kísérleti eredmények.

A malignus melanomára vonatkozó kutatások során sikerrel alkalmaztuk a DNS-chip technikát melanoma-specifikus (4 db) és a melanoma progressziójában szerepet játszó (2 db) gének azonosítására. Kísérleti melanoma-áttétképzési modelleken 3 szer esetében sikerült specifikus antimetasztatikus hatást igazolni: az alacsony molekulásúlyú heparin, az ösztrogén-metabolit 2-metoxiösztrodiol, valamint az erythropoietin- $\alpha$  esetében (ez utóbbinak vaszkuláris perfúziót növelő hatása látszik döntőnek). *Magyar Onkológia 48:75-79, 2004*

Consortial projects focused on 5 cancer types, breast-, colorectal-, head and neck- and pediatric cancers, and malignant melanoma. Breast cancer studies revealed unique splicing mechanisms concerning BRCA1. In sporadic breast cancers the involvement of DNA-repair genes was proved to be dependent on the histological type. Bone-metastatic tumors have been characterized by decreased NM23 and increased

\* Tagok, (zárójelben a témavezetők): Országos Onkológiai Intézet (Kásler Miklós), Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet (Nyáry István), Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet (Ajkay Zoltán), Országos Tisztifőorvosi Hivatal (Páldy Anna), Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekgyógyászati Klinika (Oláh Éva), Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Biotechnológiai Intézete (Németh Péter), Semmelweis Egyetem 1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézete (Jeney András), Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika (Thurzó László), Bay Zoltán Alapítvány Biotechnológiai Intézete (Mécs Imre), Astra-Zeneca Kft. (Heringh Alexandra), Aventis Pharma Kft. (Potoczki Katalin), Byk-Gulden GmbH Konstanz (Schumann Béla), Janssen-Cilag/Johnson and Johnson Kft. (Sebeszta Miklós), Pfizer Kft. (Hegedűs Zsuzsa), Bristol-Meyers Squibb Hungary Kft. (E. Blin).  
A munkát az NKFP 1/48/2001-es program támogatja.

c-met and p53 expressions. C-erbB2 genotype of the primary tumor was not maintained frequently in bone metastases. Application of DNA-microarray and quantitative PCR technologies improved the prediction of therapeutic sensitivity of breast cancers. Colorectal cancer studies revealed regional inhomogenities (clusters) in various geographical regions of Hungary, which were distinct in the case of colonic and rectal cancers. To increase the sensitivity of fecal blood test of colorectal cancer screening, a new double-antibody test was developed and tested in a large cohort of patients. Genetic analysis revealed that hypermethylation is a significant factor in microsatellite instability which, and plays a role in silencing of APC and E-cadherin genes as well. The Hungarian pattern of TS polymorphism was also determined and was correlated not only with the efficacy of 5-FU treatment but with the progression of the disease as well. Population-based studies have been carried out in head and neck cancer patients (HNC) and smokers as well to reveal the genetic background of increasing tumor incidence. These studies revealed polymorphism in XRCC1/3 methylation enzyme gene which has preventive role. Other studies found frequent local immunosuppression in HNC patients. Studies indicated that the success of irradiation in this cancer type is dependent on the anti-vascular effects. Pediatric cancer studies determined the parameters of neuroblastoma screening based on VMA measurements. New splice variants of the WT1 gene involved in the monitoring of MRD of ALL patients was also described this year. We also obtained positive experimental data for the retinoic acid therapy of ALL. Melanoma studies extensively used DNA-microarray technology which identified 4 melanoma-specific and 2 melanoma progression-specific genes. In experimental human melanoma xenograft models we have identified 3 anti-metastatic agents: low molecular weight heparin, 2-methoxyestradiol and erythropoietin- $\alpha$ , where the later was characterized by specific effects on tumor vasculature. *Tímár J. Activity of the National Oncology R&D Consorcia in 2003. Hungarian Oncology 48:75-79, 2004*



A 2001-ben megalakult Konzorcium igen nehéz évet zárt 2003-ban, hiszen számos megindult programjában a második évben kellett a kutatók tevéleges részét elvégezni az első évben lezajlott nagyberuházások után. A második év nehézségei a finanszírozás elhúzóódása miatt is különleges nehézségeket támasztottak, amit csak a Konzorcium ipari partnereinek messzemenőkig alkalmazkodó támogatási politikája és az Országos Onkológiai Intézet önerejének kihasználása tudott kompenzálni. Mindezen tényezők figyelembevételével a Konzorcium tevékenysége sikeresnek mondható, hiszen vállalt feladatainak döntő részét időarányosan teljesítette, és számos olyan új megfigyelést tett, melyeknek gyakorlati hasznosulására komoly remény van már a közeljövőben. Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a kutatási program legfontosabb eredményeit.

### **Emlőrákra vonatkozó kutatások**

A program keretében a vállalt 300 családi halmozódást mutató emlő/petefészekrákos eset mintáinak begyűjtése befejeződött, és valamennyi esetében megtörtént a szindrómaanalízis illetve a genetikai vizsgálat. Az egyik ilyen daganatokért felelős gén, a BRCA1 esetében tovább folytak annak sajátos működésére vonatkozó vizsgálatok, ezévből a splicing mechanizmusának vonatkozásában. BRCA-mutációt hordozó 80 családról küldtünk adatot a kollaboráló európai WHO központba (Lyon), valamint 38 család adatait a más daganatos kockázatot felmérő cambridge-i CRC Epidemiológiai Központba.

244 sporadikus emlőrákban vizsgálva a DNS-repair gének LOH-frekvenciáját megállapítottuk, hogy a jobb prognózisú lobularis carcinomában ritkább, ugyanakkor a ductalis carcinomákban elsősorban a DNS-repair géneket érinti. A csonttátek képződésének képességével járó 54 primer tumor-

ban csökkent NM23- és fokozott c-met-, Her2- és p53-expressziót tapasztaltunk. A Her2-amplifikáció sajátosságait vizsgálva felhívtuk a figyelmet arra, hogy a primer tumor Her2-genotípusa nem feltétlenül jellemzi a csonttátekét, s ha az műtetre kerül, célszerű újra meghatározni a költséges Herceptin terápia előtt. Másrészt bemutattuk, hogy a ductalis carcinomák két csoportra oszthatók erzettség alapján, és a jól erzett daganatok áttéteinek kemoterápiája angioszuppresszív hatással jár. Kimutattuk, hogy a chiptechnológia kombinálása kvantitatív PCR módszerrel jelentős segítséget jelenthet az emlőrákok Taxán-, Antraciklin- és Herceptin-érzékenységének objektív felmérésében és a terápia individualizálásában. Kísérleti rendszerekben kimutattuk a GnRH-analógok potenciális szerepét a szteroidreceptor-negatív emlőrákok kezelésében: a Zoladex kezelés hatását a cyclinB- és Bax-expresszió fokozódásával és G2/M blokkal jellemeztük.

### **Vastagbélrákra vonatkozó kutatások**

Az epidemiológiai program keretében 2003-ban a hazai colorectalis daganatok epidemiológiáját és térségi eloszlását vizsgáltuk. Megállapítható, hogy a colorectalis daganatok miatti halandóság mindkét nemből Európa országai közül hazánkban a leggyakoribb, és emelkedő tendenciát mutat. A férfiak colorectalis daganat miatti halálózása az életkorral exponenciálisan nő. A fiatal korcsoportok klasztereinek térbeli megjelenése egymástól és az idősebb korcsoportok klasztereinek megjelenésétől szignifikánsan eltér, az aggregáció mértéke alacsony fokú, a megjelenés véletlenszerű. Az 55 év-nél idősebb korcsoportok klaszterei térben szignifikánsan azonos helyeken fordulnak elő (Budapest, Heves, Jász-Nagykun-Szolnok, Nógrád, Komárom-Esztergom, Baranya megye).

A nőknél is kimutatható a halálozás exponenciális növekedése az életkor függvényében. A klaszterek elhelyezkedése nagyon hasonló a férfiakéhoz. A nők esetében a vastagbél-daganatos halálozás növekedésének üteme kifejezett az idősök között, míg a végbél-daganatok miatti halálozás mind a közép- mind az idős korúak körében csökken. A halálozás területi eloszlása fiatalabb korban egyenletesebb, idősebb korban figyelhető meg területi halmozódás: a vastagbél-daganatok az ország középső megyéiben, míg a végbél-daganatok a Dunántúl egyes részein halmozódnak. A területi halmozódás mindkét nemben hasonlóan alakult.

Több mint 10 000 tünetmentes egyén esetében alkalmaztuk a rejtett bélvérzés kimutatására a hemoglobin (H), albumin (A), lactoferrin (L) és casein (C) kimutatásának újonnan kifejlesztett immunkémiai módszerét. Az eljárást az OLI nyilvántartásba vette. A program 21 rákos esetet igazolt, amely kimutatásában a H+A kombináció látszik a legígéretesebbnek.

72 vastagbél-daganat esetében végeztük el az APC gén inaktivációjának vizsgálatát, amiből kiderült, hogy döntően mutáció, másodlagosan allélvésztes révén következik be, amit keringő daganatsejtek kimutatására is fel lehet használni. A hazai vastagbél-daganatok mikroszatellita-analízise rámutatott arra, hogy ezek egyharmada MSI-low csoportú, ez esetben pedig a genetikai változás vagy a hMLH1 gén hipermetilációja, vagy a hMSH2 gén allélvésztesése. Csaknem 300 vastagbélrák metilációs analízise alapján kiderült, hogy az APC és E-cadherin szuppresszor gének gyakran hipermetiláltak, de ugyanez történik az esetek negyedében egy apoptózis-génnel is (DAPK). Az alkiláló szerekkel szembeni érzékenységet az MGMT gén expressziójának detektált polimorfizmusa illetve fokozott metiláltsága a sporadikus vastagbél-daganatok esetében jelentősen befolyásolhatja, ezért ennek vizsgálata prediktív/prognosztikus szempontból ajánlott.

Nagyszámú colorectalis daganat vizsgálata alapján kimutattuk, hogy a timidilátszintáz (TS) polimorfizmusai daganatra való fogékonyságot befolyásoló tényezők valószínűleg a TS1494del6 polimorfizmussal kombinálódva. Azt is kimutattuk, hogy a TS (tumorsuppresszor-szerűen) LOH-ra hajlamos (a daganatok közel 40%-ában). Ez az eltérés prognosztikus értékű is, mert incidenciája nő a daganatos progresszióval (Dukes stádium). Felmerül az is, hogy a mikroszatellita-instabil genotípust a TS mikroszatellita helyek analízisével is meg lehet határozni. A génpolimorfizmusok esetében a TS-aktivásra gyakorolt hatást is meghatároztuk, igazolva a 3R/3R és a 6-/6- homoizotópiás jelentőségét. A 3R/3R genotípus lassabb áttétképzéssel és hosszabb túléléssel társul, szemben a 6-/6- polimorfizmussal. A colorectalis daganatok kezelésének fő komponense az 5-FU, melyet a DPD bont el. Vizsgálataink szerint ezt a folyamatot a veseműködés zavarai jelentősen befolyásolják, aminek klinikai jelentősége van. Kimutattuk azt is, hogy az újabban bevezetett kemoterápiás szerek nem befolyásolják az 5-FU terápiás hatékonyságát/far-

makokinetikáját. Az 5-FU molekuláris hatásait vizsgálva kimutattuk annak kétfázisú voltát: a korai citotoxikus szakban az érzékeny sejtekben a TS-expresszió csökkenését, majd a második hullámban a viszonylag rezisztens sejtekben fokozottan expresszáldó TS FdUMP 5-FU-metabolit általi funkcionális inaktiválását.

### Fej-nyaki daganatokra vonatkozó kutatások

Epidemiológiai adatok a hazai fej-nyaki daganatok gyakoriságának exponenciális növekedését mutatják, aminek genetikai háttere is lehet. Az egyéni rákkockázat vizsgálatára a bleomycin-tesztet használják. Ezt vizsgáltuk közel 300 nem daganatos dohányzó, vagy nemdohányzó egyedben és 156 fej-nyaki daganatos betegben. Kiderült, hogy a módszer önmagában nem használható hazánkban a rákkockázat becslésre, mert a nem daganatos populációban is igen magas a mutagén-érzékenység, aminek háttérben detoxikáló és/vagy karcinogénmetabolizáló enzimek esetleges polimorfizmusa állhat. Ennek vizsgálatára a DNS-repairben érintett XRCC1/3, a metilációban érintett MTHFR és az ismert tumorsuppresszor p53 polimorfizmusait határoztuk meg 204 daganatos beteg és 218 egészséges egyénben PCR-RFLP illetve olvadáspont-analízissel. Az XRCC1 gén c194/TT polimorfizmusát védő hatásúnak gondoljuk. Dohányosokban az MTHFR c1298 CC polimorfizmusa gyakoribb volt a nemdohányzó csoportnál, hasonlóan a XRCC1 c399 AA polimorfizmusához, ami az életmódbeli sajátosságokkal kombinálódó genetikai predispozíció lehetőségét veti fel. A fej-nyaki daganatok prognózisát feltételezhetően immunológiai tényezők is befolyásolják, ezt vizsgáltuk 72 szájüregi rákos beteg mintájában, jellemezve a gyulladáshoz és immunológiai sejtek összetételét. A fej-nyaki daganatos betegekben igen gyakran mutattuk ki az individuális immunszuppressziót, aminek érzékeny jele lehet a jelentősen csökkent lokális CD4/CD8-arány (< 1). A fej-nyaki daganatok terápiájának alapja az irradiáció, aminek sikeressége számos tényezőtől függhet, feltételezésünk szerint az érzéketlenségtől is. 55 daganat pre- és posztirradiációs mintájának vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a terápia hatásossága (RFS és teljes túlélés) megjósolható a kezelés során a daganat érzéketlenségének szignifikáns csökkenéséből. Kísérleti humán metasztatizációs modelleket bemutattuk, hogy szuboptimális besugárzással és alacsony dózissal történő kezelés a daganat áttétképző képességének fokozódásával járhat. Márpedig ilyen körülmények klinikailag igen gyakoriak lehetnek a rosszul vaszkularizált daganatokban, tehát az ilyen modalitásokat célszerű volna előzetesen kísérletesen tesztelni.

### Gyermekonkológiai kutatások

A gyermekkori malignus tumorok között hazánkban (is) az ALL áll első és a neuroblastoma a 2. helyen, ezért a project ezek vizsgálatára koncentrálna. Az ALL-es betegek gyógyulási esélye hazánkban

az elmúlt 10 év analízise alapján gyakorlatilag azonos nyugat-európai társaikkal. Emiatt egyre nagyobb jelentősége van a minimális reziduális betegség vizsgálatának, amire a molekuláris módszereket vezetünk be (kvantitatív PCR-t, és a FISH vizsgálatokat), amelyeket azonban széles körben el kell terjeszteni. Hasonlóan nagy a jelentősége a terápiás érzékenység predikciójának, aminek céljából *in vitro* MTT-tesztet dolgoztunk ki. Kimutattuk, hogy az ALL ezen sajátossága a klasszikus klinikai rizikócsoportha sorolással nem függ össze. Klinikai körülmények között teszteltük az IFN- $\alpha$ - és reténsav kiegészítő kezelést leukémiás és szolid tumoros gyermekekben. A biztató eredmények alapján széleskörű klinikai vizsgálatokat javasolunk. Preklinikai modellben sikerrel alkalmaztuk a bcl2-antiszenz génterápiát leukémia kezelésére. A WT1 ALL marker szerepét tovább vizsgálva 4 új, eddig még nem ismert splice variánsát azonosítottuk, amelyek prognosztikus szerepére nézve pozitív adatokat nyertünk. A gyermekkori neuroblastoma szűrését a jelentési periódusban 132 gyermek esetében végeztük el. Megállapítottuk a hazai VMA vizelet-referenciatartományát és az ezt befolyásoló nem daganatos tényezőket.

### A daganatos progresszióra vonatkozó kutatások

Kísérleti körülmények között humán fibrosarcoma sejtek alvó (dormant) állapotát indukáltuk extracelluláris matrix (ECM) jelenlétében. Ezek a sejtek laminin hatására csökkenő proliferációs aktivitást és motilitást mutatnak, míg ezzel ellentétes hatású a IV-es típusú kollagén és a heparán-szulfát proteoglikán (HSPG). Az ECM jelenlétében kialakuló multicelluláris komplexek csökkent apoptózis-érzékenységűek. További vizsgálatok során a proliferációs készség és a kollagéna-*expresszió*/aktivitás összefüggéseit vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy a ciklusból való kilépés során fokozódik az MMP-9 gén *expressziója* (és az inváziós hajlam). Ezen kapcsolatot 37 petefészekrák esetében is megvizsgáltuk. Kimutattuk a fibronectin fokozott *expresszióját* agresszív tumorokban és a malignus daganatokban az MMP-2/9 aktiválódását (de nem *expresszióját*, ami a benignus tumorokban is jelen van).

Kísérletes vizsgálataink alapján az emberi daganatsejtek mozgásának, mint az áttétképzés kulcsfolyamatának új mechanikáját írtuk le. Chip-vizsgálataink a daganatmozgás jelátviteli pályájában részt vevő gének sorának fokozott *expresszióját* igazolta. Érdaganatok esetében a WT1 gén diagnosztikus jelentőségét fedeztük fel, míg melanomában több ún. valódi melanoma-specifikus gént azonosítottunk chip-technikával (cyclin E, ryanodinR2, sorcin, p107/RB-like). A progressziós markerek terén melanoma esetében a VAP1 adhéziós molekula elvesztésének jelentőségét tártuk fel és igazoltuk, hogy a melanomát infiltráló T-sejtek aktiváltsági állapotának van túlélést is jelentősen befolyásoló szerepe. Chip-vizsgálataink egyenlőre arra utalnak, hogy a melanoma prog-

ressziója (kísérleti rendszerekben) meglehetősen individuális módon (individuális génkészletekkel) valósul meg, amelyek között csak a  $\beta$ -endonexin és a glukokortikoidreceptor- $\alpha$  szerepe tűnik univerzálisnak. Három szer esetében sikerült igazolni preklinikai modellekben specifikus anti-progressziós hatást: az alacsony molekulásúlyú heparin esetében, amely a daganat mozgását és az extravazációt gátolja, a májban termelődő ösztrogén-metabolit, a 2-metoxiösztrodiol esetében apoptózisindukáló hatást (mindkét esetben humán melanomában), valamint az erythropoetin- $\alpha$  esetében sugárérzékenyítő és vaszkuláris perfúziót fokozó hatását (laphámrákban).

### Rosszindulatú agydaganatokra vonatkozó kutatások

Rágcsáló gliomasejtek 5-FU/Ganciklovir terápia érzékenyítését értük el a daganatsejtek UPRT génbevitelével adenovírus vektor segítségével. A genetikai módosítás csak az 5-FU/sugárkezelés esetében volt hatásos. Egy másik vizsgálatban azt tanulmányoztuk, hogy a rágcsáló gliomasejtek immunogenitása fokozható-e ún. kostimulációs molekula (B7-1) forszírozott *expresszióját* végző gliomasejtes vakcinával. A vizsgálatok azt mutatják, hogy heterotopikus környezetben (bőr alatt) az ilyen módosított daganatsejttel történő vakcinálás nem hatásos, míg megfelelő alacsony dózisban adagolva ortotopikus környezetben (agyban) pozitív terápiás válasz nyerhető. A program másik részében elkészült a részletes humán fázis I GM-CSF génterápiás protokoll végleges változata.

### Molekuláris patológiai kutatások

Non-Hodgkin-limfómás betegek minimális reziduális betegségének kimutatása egyre gyakoribb feladat a sikeres kezelések eredményeként. Több mint 50 ilyen eset analízise azt mutatta, hogy ezt a feladatot immunhisztokémiai módszerekkel általában el lehet látni, az esetek mintegy 10%-ában van szükség a bcl2- vagy az IgH-génátrendeződés meghatározásának felhasználására. A HPV daganatkelő hatásának tisztázására jelenleg több mint 800 minta vizsgálatát végeztük el. Ebből kiderül, hogy a méhnyakrákok 65, a szájüregi-, gége-, nyelőcső-, cardia(gyomor)-daganatok egyharmadában, míg a tüdőrákok 16%-ában mutatható ki HPV-fertőzöttség, amit elsősorban molekuláris, másodsorban immunhisztokémiai módszerrel lehet igazolni. A HPV elsősorban nemdohányzó/nem alkoholisáló nőkben gyakori kóroki tényező, és jellegzetes szövettani típussal kombinálódik. Végül egy örökletes vastagbélrákban szenvedő beteg felfedezése alapján a család több mint 100 tagjának vizsgálata történt meg a betegségre hajlamosító MMR gének analízisével. Kiderült, hogy a családban a hMLH1 gén inaktivációja történik egy új intron-mutáció következtében. Klinikopatológiai vizsgálataink szerint a TTF1 transzkripció faktor *expressziója* alkalmas a primer és áttéti tüdőrák elkülönítésére (100-as mintaszám). Hazai fiatal tüdőrákos populáción folytatott vizsgálat (90 beteg) arra hívta fel a fi-

gyelmet, hogy ebben a populációban, eddig még nem tisztázott okból, fokozottabb a veszélye a hematogén szóródásnak. Tüdőadenocarcinómák esetében pedig felhívtuk a figyelmet az agyi áttét-képző képesség akcelerált voltára.

### A Konzorcium által jegyzett publikációk 2003-ban

- Adleff V, Hitre E, Köves I, Orosz Z, Hajnal A, Kralovánszky J. Heterozygote deficiency in thymidylate synthase enhancer region polymorphism genotype distribution in Hungarian colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 108:852-856, 2003
- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, ... Olah E, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history, a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72:1117-1130, 2003
- Bánfalvi T, Édesné MB, Gergye M, Udvarhelyi N, Orosz Zs, Gilde K, Kremmer T, Ottó Sz, Timár J. A melanoma progresszió laboratóriumi markerei. *Magyar Onkológia* 47:89-104, 2003
- Bánfalvi T, Gilde K, Gergye M, Boldizsar M, Kremmer T, Ottó S. Use of serum 5-S-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma. *Eur J Cancer* 39:164-169, 2003
- Bánfalvi T, Udvarhelyi N, Orosz Z, Gergye M, Gilde K, Timár J. Heterogenous S-100B protein expression patterns in malignant melanoma and association with serum protein levels. *Oncology* 64:374-379, 2003
- Boér K, Láng I, Juhos É, Pintér T, Szántó J. Docetaxel kombinációs kezeléssel (TAC) szerzett tapasztalataink az emlőrák adjuváns terépiájában. *Magyar Onkológia* 47:141-148, 2003
- Czömpöly T, Lábadi Á, Balázs M, Németh P, Balogh P. Use of cyclic peptide phage display library for the identification of a CD45RC epitope expressed on murine B cells and their precursors. *Biochem Biophys Res Commun* 307:791-796, 2003
- Désaknai S, Lummiczky K, Esik O, Hamada H, Sáfrány G. Local tumour irradiation enhances the anti-tumour effect of a double-suicide gene therapy system in a murine glioma model. *J Gene Med* 5:377-385, 2003
- Döme B, Timár J, Paku S. A novel concept of glomeruloid body formation in experimental cerebral metastases. *J Neurol Exp Neurol* 62:655-661, 2003
- Fodor J, Gulyás G, Polgár Cs, Major T, Kásler M. Sugárterápia és emlő-helyreállító műtét: az összeférhetőség kérdése. *Orvosi Hetilap* 144:549-555, 2003
- Fodor J, Polgár C, Major T, Németh G. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation. *Strahlenther Onkol* 179:197-202, 2003
- Forster-Horváth C, Döme B, Paku S, Ladányi A, Somlai B, Jalkanen S, Timár J. Loss of VAP-1 protein expression in intratumoral microvessels of human skin melanoma. *Melanoma Res* 2004 (in press)
- Györfy A, Kovács T, Szegeði I, Oláh E, Kiss C. Sweet syndrome associated with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy. *Med Pediatr Oncol* 40:135-136, 2003
- Kámory E, Kolacsek O, Ottó S, Csuka O. hMLH1 and hMSH2 somatic inactivation mechanisms in sporadic colorectal cancer patients. *Pathol Oncol Res* 9:236-241, 2003
- Kelecsényi Zs, Székely G, Gundy S. A sporadikus kromoszómaaberrációk alakulása 1986-2001 között vizsgált egészséges személyek limfocitáiban. *Magyar Onkológia* 47:169-176, 2003
- Kiss C, Benkő I, Kovács P. Leukemia and the cytokine patchwork. *Pediatr Blood Cancer* (in press).
- Kralovánszky J. A kolorektális rákok gyógyszeres terépiájának hatékonyságát meghatározó tényezők. *MOTESZ Magazin*, 2003 (elfogadva)
- Ladányi A, Somlai B, Gilde K, Fejős Z, Gaudi I, Timár J. T-cell activation marker expression on tumor infiltrating lymphocytes as prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 10:521-530, 2004
- Liszkaï G, Péley G, Sinkovics I, Péter I, Orosz Z, Fejős Z, Horváth L, Köves I, Gilde K, Kásler M. Clinical significance of sentinel lymph node involvement in malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* 9:184-187, 2003
- Lőrincz T, Tóth J, Szendrői M, Timár J. Her2/neu status in bone metastases of breast cancer. In: *Proc 2nd Congress of World Society of Breast Health*, Monduzzi Editore, Bologna, 2003, pp 1-4 (in press)
- Lövey J, Fazekas K, Ladányi A, Németh G, Timár J. Low-dose irradiation and short-exposure suboptimal dose of Paclitaxel adversely modulate metastatic potential of squamous cell carcinoma cells. *Strahlenther Onkol* 179:812-818, 2003
- Melegh Z, Bálint I, Nagy K, Tóth E, Csernák E, Szentirmay Z. Detection of N-myc gene amplification in neuroblastoma by comparative, in situ and real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Pathol Mol Med* 22:1-10, 2003
- Orbán T, Olah E. Emerging roles of BRCA1 alternative splicing. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 56:191-197, 2003
- Orosz Zs. A melanoma malignom patológiai diagnózisának buktatói. *Magyar Onkológia* 47:27-41, 2003.
- Ottó Sz. A colorektális rák szűrése. *Kommentár. Orvostovábbképző Szemle* X: 58-59, 2003
- Ottó Sz. A hazai „népegészségügyi szűrővizsgálatok” programjának epidemiológiai indoklása. *Orvosi Hetilap* 144:2347-2351, 2003
- Ottó Sz. A magyarországi epidemiológiai adatok szerepe a colorektális daganatok szűrésében. *Eur J Gastroenterol Hepatol* VII:09-215, 2003
- Ottó S. Cancer epidemiology in Hungary and the Béla Johan National program for the decade of health. *Pathol Oncol Res* 9:126-130, 2003
- Paku S, Tóvári J, Lőrincz Z, Timár F, Döme B, Kopper L, Raz A, Timár J. Adhesion dynamics and cytoskeletal structure of gliding human fibrosarcoma cells: a hypothetical model of cell migration. *Exp Cell Res* 290:246-253, 2003
- Pál J, Czömpöly T, Nyárády Z, Marczinovits I, Janáky T, Kele Z, Felici F, Németh P. Determination of the fine epitope specificity of an anti-hepatitis B virus X protein monoclonal antibody using microanalytical and molecular biological methods. *Mol Immunol* 40:241-246, 2003
- Remenár É, Számel I, Budai B, Orosz Zs, Gaudi I, Kásler M, Gundy S. Szex szteroid- és hypophysis-hormonszintek prognosztikus jelentősége fej-nyaki laphámrákban. *Magyar Onkológia* 47:155-159, 2003
- Schneider T, Molnár Zs, Deák B, Hanna E, Várady E, Tóth E, Matolcsy A, Schneider K, Rosta A. Relabált follikuláris lymphomás betegek Rituximab-kezelése. *Magyar Belorv Arch* 56:121-126, 2003
- Székely G, Remenár É, Kásler M, Gundy S. Does the bleomycin sensitivity assay express cancer phenotype? *Mutagenesis* 18:59-63, 2003
- Szentirmay Z, Csuka O. A vastagbélrák molekuláris patológiája. In: *A vastagbélrák megelőzése és szűrése*. Ed.: Tulassay T. Springer Hungária. (Közlés alatt)
- Szentirmay Z. A humán genom megismerésének hatása a patológia fejlődésére. *Orvosi Hetilap* 144:3-12, 2003
- Timár J, Csuka O. A malignus melanoma molekuláris diagnosztikája: molekuláris stádiummeghatározás, minimális reziduális betegség. *Magyar Onkológia* 47:63-66, 2003
- Timár J, Forster-Horváth C, Lukits J, Döme B, Ladányi A, Remenár É, Kásler M, Bencsik M, Répássy G, Szabó G, Velich N, Suba Z, Élő J, Balatoni Z, Bajtai A, Chretien P, Taylor E. The effects of leukocyte interleukin injection treatment on the peritumoral and intratumoral subpopulation of mononuclear cells and on tumor epithelia. *Laryngoscope* 113:2206-2217, 2003
- Timár J, Ladányi A, Peták I, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis III. Target array and combinatorial therapies. *Pathol Oncol Res* 9:49-72, 2003
- Timár J, Udvarhelyi N, Bánfalvi T, Gilde K, Orosz Z. Accuracy of the determination of the S-100B protein expression in malignant melanoma using polyclonal or monoclonal antibodies. *Histopathology*, 44:180-184, 2004
- Timár J, Döme B. Angiogenesis gátlás (Angioszuppresszió). In: *Onkofarmakológia Szerk: Jeney A, Kralovánszky J. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004 (elfogadva)*
- Vicini F, Arthur D, Polgar C, Kuske R. Defining the efficacy of accelerated partial breast irradiation: the importance of proper patient selection, optimal quality assurance and common sense. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1210-1213, 2003
- Weber G, Shen F, Orban TI, Kökény S, Oláh E. Targeting signal transduction. *Adv Enzyme Regul* 43: 47-56, 2003