

A timidilátszintáz gén promoterpolimorfizmusának vizsgálata kis dózisú 5-fluorouracil kemoterápiával és sugárterápiával kezelt előrehaladott stádiumú fej-nyaki rákos betegeken

Kiss-László Zsuzsanna,¹ Nagy Beatrix,² Thurzó László,² Szabó János¹

¹Orvosi Genetikai Intézet, ²Onkoterápiás Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Szeged

Cél: A timidilátszintáz a DNS szintézisében szerepet játszó citoplazmatikus enzim, amely lényeges szerepet játszik a sejtek szaporodásában, így több rákellenes gyógyszer kiváló célpontja. Katalizálja a deoxiuridin-monofoszfát konverzióját deoxitimidin-monofoszfáttá. Az enzim gátlása a deoxitimidin-monofoszfát, rákövetkezően a dTTP koncentrációjának csökkenését eredményezi, ami az át nem alakított dUMP-ból keletkezett dUTP hibás beépüléséhez vezet, kromoszómátörést, sőt apoptózist eredményezve. Az 5-fluorouracil (FURA) kezelésre adott rezisztencia egyik oka lehet a timidilátszintáz enzim gátlásának hiánya. A timidilátszintáz gén promoterében 28 bázispár hosszúságú ismétlődő szekvencia van két (2R) vagy három (3R) kópiában, amely befolyásolja a gén expresszióját. A génexpresszió tanulmányozása valószínűsítheti a citotoxikus kezelésre adott válasz előrejelzését. A timidilátszintáz génexpressziójának mértéke befolyásolhatja a Tegafur kezelés hatékonyságát, toxicitását vagy mindkettőt. Vizsgálatunk célja volt a kis dózisú Tegafur kemoterápia és a sugárterápia együttes hatékonyságának értékelése a timidilátszintáz gén promoterpolimorfizmusának tükrében. **Anyag és módszer:** 47 már előzőleg diagnosztizált, kemoterápiában és sugárkezelésben részesült fej-nyaki daganatos beteg esetében vizsgáltuk a timidilátszintáz gén promoterpolimorfizmusát polimeráz-láncreakcióval. **Eredmények:** A 47 betegből komplett remissziót mutató 30 beteg 73,3%-a homozigóta 2R/2R, 6,7%-a heterozigóta 2R/3R és 20%-a homozigóta 3R/3R, a részleges választ mutató 17 beteg 29,4%-a 2R/2R, 17,7%-a 2R/3R és 53%-a 3R/3R genotípusúnak bizonyult. **Következtetések:** A betegjellemzők és a terápia kimenetele között nem találtunk korrelációt, viszont találtunk a genotípus és a terápiás válasz között. Feltételezzük, hogy a tumorválaszt a beteg genomikai adottságai jelentősen meghatározzák. A timidilátszintáz gén genotípusának meghatározása az FURA-alapú kemoterápia előtt egy potenciális eszköz lehet a kezelés individuális kialakításában. *Magyar Onkológia 50:33–37, 2006*

Aim: Thymidylate synthase (TS) is a rate-limiting enzyme in the DNA synthetic pathway, and represents a cellular target of antimetabolite drug 5-fluorouracil. It catalyzes the reductive methylation of deoxyuridine-5'-monophosphate to deoxythymidine-5'-monophosphate. Inhibition of TS will result in depletion of both dTMP and, subsequently, dTTP. As a consequence, dUTP is misincorporated into DNA, resulting in DNA breakage and cell death. Developing resistance against 5-fluorouracil (FURA) based drugs might be due to the failure of inhibition of thymidylate synthase enzyme function. In the promoter region of the TS gene there is a tandem repeat sequence (2R or 3R), which was found to be polymorphic and influences the gene expression. Effectiveness and tolerability of Tegafur treatment might be influenced by expression of the TS gene. Our purpose was to determine the effectiveness and tolerability of concomitant radiotherapy and low-dose chemotherapy using Tegafur in respect of promoter polymorphism of thymidylate synthase gene. **Material and methods:** TS promoter polymorphism (2R/2R, 2R/3R, 3R/3R) was determined by polymerase chain reaction using genomic DNA, in 47 patients with advanced head and neck cancer. **Results:** Thirty patients out of

Közlésre érkezett: 2005. november 7.
Elfogadva: 2006. február 17.

Levelezési cím: Dr. Szabó János, egyetemi tanár, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, 6720 Szeged, Somogyi B. u. 4. Tel.: 62-545-133, 62-545-134, Fax: 62-545-699, E-mail: szabo@comser.szote.u-szeged.hu

A közlemény a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásaitikai Bizottsága, a „Genetikai vizsgálatok emberi rosszindulatú tumoros betegségekben terápiás célkitűzéssel” című (19/2005. sz.) engedélyével bír.

47 showed complete response, and genotyping of these patients revealed 2R/2R in 22 (73.3%), 2R/3R in 2 (6.7%) and 3R/3R in 6 (20%). Seventeen out of 47 patients reacted with partial response, and 2R/2R or 2R/3R were revealed in 5 (29.4%) and 3 (17.6%) patients, respectively, and 3R/3R genotype was identified in 9 patients (53%). Conclusion: We did not find any correlation between patient's data and response to therapy, but strong correlation was found between the latter and the patient's genotype. This facts indicate that the analysis of promoter polymorphism of thymidylate synthase gene might be a useful target to examine before FURA-based chemotherapy, and might allow to go into the direction of individualized treatment of head and neck cancer. We suppose that tumor response depends on genomic features of the patients. Kiss-László Z, Nagy B, Thurzó L, Szabó J. Thymidylate synthase gene promoter polymorphism in advanced head and neck cancer treated by radio- and 5-fluorouracil chemotherapy. *Hungarian Oncology* 50:33–37, 2006



Bevezetés

A timidilátszintáz (TS) a citoplazmában előforduló enzim, amely a deoxiuridin-monofoszfát átalakulását katalizálja deoxitimidin-monofoszfáttá. A metilcsoport az 5,10-metilén-tetrahidrofólat kofaktorról kerül a pirimidingyűrű 5. pozíciójára, amely a deoxiuridin-monofoszfátot konvertálja deoxitimidin-monofoszfáttá (1. ábra) (2). Közismert tény, hogy a deoxitimidin-monofoszfát nélkülözhetetlen nukleotid a DNS szintézisében. A sejten belül a fent nevezett kémiai reakció deoxitimidin-monofoszfát szintéziséhez vezet, ennél fogva a timidilátszintáz a DNS-szintézis folyamatának egyik meghatározó faktora. Kiváló targetként szolgál a DNS-szintézis normális folyamatának megszakításához, ami azt jelenti, hogy a biokémiai folyamat modulálásával lehetőség nyílik arra, hogy beavatkozzunk a sejt DNS-szintézisébe (2). A timidilátszintáz tehát az egyik kulcsfontosságú target a kemoterápia számára.

Ismeretes, hogy a TS gén promotor régiójában van egy polimorf tandem repeat szekvencia, amely befolyásolja a timidilátszintáz gén expresszióját (7). A polimorf allélekben kettő (2 Repeat) vagy három (3 Repeat) 28 bázispárból álló ismétlődő szekvenciát különböztetünk meg. A 3R genotípus asszociált a magasabb TS-expresszióval, míg a kettő 28 bp hosszúságú fragmentum jelenléte alacsonyabb TS-expresszióra utal (8).

Mivel a TS-expresszió befolyásolja a kemoterápiás kezelés hatékonyságát, valamint a gyógyszer okozta toxicitást vagy mindkettőt, a tandem repeat promoterpolimorfizmus vizsgálata információt szolgáltat a sejtek bazális TS-szintjéről,

ami segítségével szolgálhat a kemoterápiára adott válasz előrejelzésére.

Így a génpolimorfizmus, valamint a génexpressziós vizsgálatok fontos információt jelenthetnek a kemoterápia hatékonyságának előrejelzésében.

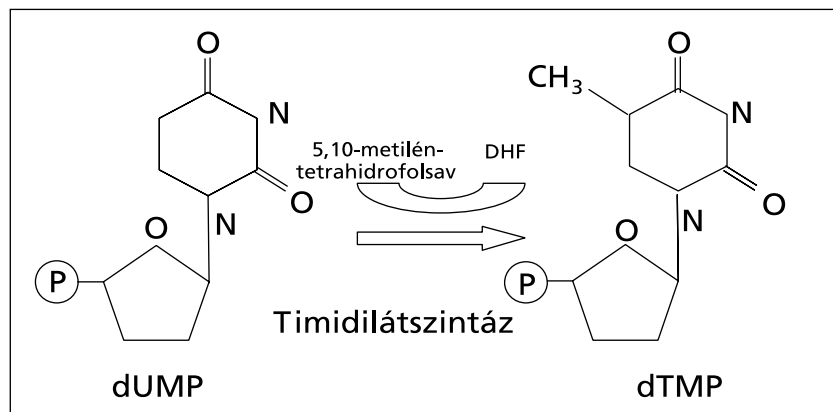
Célkitűzésünk volt annak vizsgálata, hogy a fej-nyaki tumoros betegek TS génjének promoterpolimorfizmusa jelzi-e, illetve milyen mértékben jelzi az 5-fluorouracil (FURA) alapú kemoterápiára adott válaszreakciót.

Anyag és módszer

Az Onkoterápiás klinikán megjelent 50, már előzőleg diagnosztizált, kemoterápián és sugárkezelésen tülesett fej-nyaki daganatos beteg esetében vizsgáltuk a terápiás választ és a timidilátszintáz gén promoterpolimorfizmusát. A terápiás válaszreakciót 50 esetben tudtuk vizsgálni, míg a TS genetikai vizsgálata csak 47 esetben történt meg, három beteg elhalálása miatt.

A betegek az International Union Against Cancer (UICC) stádiumbeosztás alapján III vagy IV stádiumú nonreszekábilis szájüregi, garati, algarati vagy gége-laphámcarcinoma fennállása esetén kerülhettek a vizsgálatba. A stádiumbeosztás alapos fizikális és mellkas-röntgenvizsgálatból állt. A III-IV stádium esetén mind a primer tumor, mind a nyirokcsomó jól látható és tapintható, így mérhető. Fél cm-es kerekárnyék a tüdőparenchymában a rtg-en jól detektálható. CT-vizsgálat nem történt minden betegnél. A betegség kiterjedését a TNM (tumor, node, metastasis) beosztás alapján határoztuk meg. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknél a tumort korábban sebészileg kezelték, vagy ha távoli metastázis jelentkezett a sugárterápia idején, vagy ha korábban második primer tumor volt jelen (a nem melanoma típusú bőrrák kivételével). A betegeket az általános állapotuk szerint az ECOG skála alapján két csoportba soroltuk, ECOG 0-2 illetve ECOG 3-4 csoportokba. Kemoterápiaként az orálisan szedhető Tegafurt alkalmaztuk a sugárterápia alatt minden egyes napon napi 2 alkalommal, összesen 30 mg/kg napi dózisban. Tekintettel arra, hogy a kombinált terápiának fokozott a toxicitása, a maximálisan tolerálható gyógyszerdózist individuálisan szabtuk meg. A sugárterápia dózisa minden esetben standard 70 Gy volt. A dó-

1 ábra.
A timidilátszintáz
enzim hatás-
mechanizmusa



zis teljes kiszolgáltatására törekedtünk lehetőleg kezelési szünet nélkül. A kemoterápia dózist azonban csökkentettük azokban az esetekben, ha annak mellékhatása a sugárterápia folyamatosságát veszélyeztette. Így a szervezet toleranciáját a kombinált kezeléshez maximálisan figyelembe vettük.

Az betegjellemzők és a terápiás válaszreakciók statisztikai feldolgozásánál a chi-négyzetten alapuló asszociációs mérőszámot (Csuprov-együttható) használtuk (16).

További statisztikai analízis során megvizsgáltuk a TS-génpolimorfizmus valamint a terápiás válaszreakció összefüggését a többi kategórikus adattal (nem, stádium, terápiás szünet), alkalmazva a Pearson chi-négyzet próbát, valamint a 2x2-es gyakoriságú táblák vizsgálata a Fisher-féle egzakt teszt segítségével történt. A folytonos adatok (testsúly, kor) kapcsolatát is elemeztük a TS-génpolimorfizmussal a one-way ANOVA segítségével, valamint a terápiás válaszreakcióval a Student-féle t-teszt segítségével.

Genetikai vizsgálat 47 beteg esetében történt, 5 ml perifériás vénás, EDTA-val stabilizált vérből genomikus DNS-t izoláltunk kisózásos módszerrel (12). A polimeráz-láncreakció a Biorad cég i-cycler alapkészülékén zajlott a következő primerekkel: (TSF) 5' GTGGCTCCTGCGTTTCCCCC 3'; (TSR) 5' TCCGAGCCGCCACAGGCAT 3'. A 25 µl-es reakció-végtérfogóban 10 mM Tris HCl (pH 8,8), 50 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,1% Triton-X 100, 10% dimethyl sulfoxid, 0,2 mM dNTP, 0,5 µM forward és reverz primer, 0,5 µg genomikus DNS és 0,5 U Taq-polimeráz jelenlétében zajlott az amplifikáció. A kapott PCR-terméket 8%-os poliakrilamid gélen szeparáltuk és a fragment-méret alapján genotipizálást végeztünk (2. ábra).

Eredmények

A betegek életkora 43-tól 84 évig terjedt, átlagéletkora 55 év volt. A betegek jellemző adatait és a primer tumor lokalizációja szerinti felosztását az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az összesített terápiás válaszarány az 50 betegre vonatkoztatva 94% (95% konfidenciaintervallum KI: 88-99) volt. Komplet remissziót 60%-ban tapasztaltunk (95% KI: 48-72) (2. táblázat). A vizsgált betegjellemzők egyike sem volt hatással a válaszarányra. A Csuprov korrelációs együttható (T) alapján megállapítható, hogy az általános állapot (T=0,270), az életkor (T=0,178) és a testsúly (T=0,153) kevésbé befolyásolták a tumorválaszt. Ugyanakkor kiemelhető, hogy az általános állapot volt a legerősebb, míg a testsúly a legkevésbé meghatározó tényező. A Pearson chi-négyzet-próba megerősítette, hogy nincs szignifikáns összefüggés a betegek általános állapota, neme, a daganat lokalizációja, a terápiás szünetek száma, az életkor, testsúly paraméterek és a terápiás válasz között. További elemzések azt mutatták, hogy a terápiás válasz és a stádium között erősen szignifikáns volt az összefüggés (T=0,484), amit a Fisher-féle egzakt teszt megerősített (p=0,002).

A molekuláris genetikai vizsgálatok során a polimorf alléleket PCR-alapú technika segítségével különítettük el. A kettő (2R) vagy három (3R) 28 bázispár hosszúságú szekvenciát tartalmazó PCR-fragmentumot méretük alapján azonosítottuk. A 2R/2R genotípust indikáló fragmentum mérete 248 bp, míg a 3R/3R genotípust a 270 bp hosszúságú fragmentum reprezentálta a 8%-os poliakrilamid gélen. A heterozigóta genotípus esetében mindkét méretű fragment látható volt (2. ábra). A 3R/3R genotípust a magasabb sejtbeli timidilátszintáz-expresszió, míg a 2R/2R genotípust az alacsonyabb TS-expresszió jellemzi (8).



1. táblázat. A betegek jellemző adatai az általános állapot függvényében (ECOG)

Betegjellemzők	ECOG 0-2	ECOG 3-4
Betegszám	31	19
Nem		
Nő	11	2
Férfi	20	17
Életkor (év)		
Átlag	55	60
Tartomány	43-72	47-84
Stádium (TNM)		
III	12	7
IV	19	12
Testsúly (kg)		
Átlag	58	51
Tartomány	45-86	45-58
Tumorlokalizáció		
Szájüreg	13	10
Garat	12	8
Algarat	5	1
Gége	1	0

2. táblázat. A tumorválasz megoszlása a betegek általános állapota szerint

Általános állapot	Tumorválasz*			Összesen
	CR	PR	SD	
ECOG 0-2	20	11	0	31
ECOG 3-4	10	6	3	19
Összesen	30	17	3	50

CR: komplett válasz, PR: részleges válasz, SD: stabil betegség.
*A számok a betegek számát jelzik.

A 47 fej-nyaki rákos betegből a komplett remissziót mutató 30 beteg 73,3%-a (22 beteg) 2R/2R homozigótának, 6,7%-a (2 beteg) 2R/3R heterozigótának, és 20%-a (6 beteg) 3R/3R homozigótának bizonyult. A részleges választ mutató 17 betegből 9 esetben (52,9%) 3R/3R, 3 esetben (17,7%) 2R/3R és 5 esetben (29,4%) 2R/2R genotípust találtunk (3. táblázat). Elemezve a terápiás válasz és a genetikai polimorfizmus közötti korrelációt, megállapítottuk, hogy TS-génpolimorfizmus szignifikánsan korrelál a terápiás válasszal a Pearson chi-négyzet-próba alapján ($p=0,024$).

Statistikai elemzésünk során azt is megvizsgáltuk, hogy a betegekkel kapcsolatos tényezők, a betegek általános állapota, neme, a daganat lokalizációja, a terápiás szünetek száma, az életkor, test-súly paraméterek befolyásolják-e a TS-genotípusok megoszlását. Az eredmények azt mutatták, hogy nincs szignifikáns összefüggés a fent említett paraméterek és a genotípus megoszlása között.

A fenti eredmények megerősítik azt az elképzelést, hogy a timidilátszintáz-promoterpolimorfizmus prognosztikai paraméter lehet a fej-nyaki daganatok radiokemoterápiás hatékonyságának előrejelzésében. Továbbá az eredmények alátámasztják azt a korábbi megfigyelést is, hogy a megemelkedett bazális timidilátszintáz-expresszió prediktív lehet az 5-FU-alapú gyógyszerekre adott gyengébb válaszreakció előrejelzésében.

Megbeszélés

Az elmúlt 40 év alatt az 5-fluorouracil-származékokról illetve az antifolátokról derült ki, hogy gátolják a timidilátszintáz enzim működését. Az ilyen kémiai természetű anyagok közül az 5'-fluoro-2'-deoxiuridin-5'-monofoszfát (Fd-UMP) a fluoropirimidinek aktív metabolitja. Az Fd-UMP hatásmechanizmusa során kompetíció alakul ki az Fd-UMP és a deoxiuridin-monofoszfát (dUMP) között azért a metilcsoportért, amelyet az 5,10-metilén-tetrahidrofolsav szolgált és nélkülözhetetlen a dUMP-dTMP átalakuláshoz. A reakció következtében a timidilátszintáz nem képes a dUMP metilációját elvégezni az 5,10-metilén-tetrahidrofolsav (Fd-UMP-FURA) komplexben. A timidilátszintáz-blokád eredménye, hogy a sejten csökken a dTMP, rákövetkezően a dTTP koncentrációja, és felhalmozódik a dUTP. A dUTP vagy az FdUTP hibás beépülése a DNS-be a molekula töréséhez és a sejt halálához vezet (4).

A timidilátszintáz inaktiválásának másik lehetséges útja az, amikor az 5,10-metilén-tetrahidrofolsav strukturális analógját használják inhibitorként, amely kompetitora az 5,10-metilén-tetrahidrofolsavnak.

Ez a kompetitor molekula kötődik a timidilátszintáz enzim aktív centrumába, így inaktiválja azt, megakadályozva a dUMP metilációját (15).

A p53 és a bcl-2 fehérjéről, mint a programozott sejthalál molekuláris motorjairól feltételezhető, hogy információt szolgáltathatnak a különböző gyógyszerekre adott válaszreakciókról. Azonban az általános érzékenységen túl a p53 és bcl-2 génexpressziós vizsgálatok semmi specifikus információt nem mutattak (6, 14).

Etienne és mtsai 103 metasztatikus colorectalis daganatban szenvedő beteget figyeltek meg, hogy kiderítsék, vajon a primer tumor és metasztázis timidilátszintáz-expressziójának vizsgálata alkalmas-e prognosztikus előrejelzésre, valamint a fluoropirimidin-alapú kemoterápiára való reagálás kiderítésére (6). A timidilátszintáz enzim aktivításának mérése olyan paraméter, amely szignifikánsan összefüggésbe hozható a tumorválasszal, miszerint a kezelésre reagálók alacsonyabb TS enzimaktivitással rendelkeznek, mint a nem reagáló betegek. A gyógyszerrezisztencia kialakulásának ugyan számos oka lehet, melyek közül az egyik elképzelés az, hogy a timidilátszintáz enzim olyan mennyiségben van jelen, hogy a gátlás ellenére funkcionálisan aktív molekulák maradhatnak a sejten (7). A gyógyszer nem reagálók esetében a gyógyszer által kiváltott timidilátszintáz enzimindukció a TS gén túl-expressziójának következménye is lehet, amiből az is következik, hogy a TS genotípus nemcsak a gén-expressziót befolyásolhatja, hanem a gyógyszer okozta enzimindukció mértékét is (8, 11). Ezzel ellentétben olyan vélemény is van, amely szerint az egyetlen szignifikáns előrejelző csakis a TS-aktivitásmérés metasztatikus tumorszövetből, és ez nem helyettesíthető a genotipizálással (6).

Ugyan a sugárterápia és a kemoterápia szimultán alkalmazásának terápiás előnye már korábbi tanulmányokban bizonyítást nyert (17), mégis az észlelt megnövekedett toxicitás (1, 3, 5, 10) gátolja azt, hogy minden egyes beteget e séma alapján kezeljünk. Az irodalmi adatokkal megegyezve (9) a saját terápiás eredményeink azt mutatták, hogy az alacsony dózisú monokemoterápiával és sugárterápiával kezelt előrehaladott stádiumú fej-nyaki rákos betegek terápiás válaszreakciója nem volt rosszabb, mint a nagyobb dózisú polikemoterápiát és sugárkezelést kapó betegek eseteiben (13). A kezelése során súlyos, felesleges toxicitás nem volt megfigyelhető (13). Szükséges tanulmányozni, hogy az akár minimális többlet-toxicitást okozó kemoterápiát mikor érdemes alkalmazni a kezelés során. Ezért alapvető fontosságú a két modalitás közötti interakciók megértése és mind a beteg genomikai, mind a tumor jellemző tulajdonságainak tekintetbe vétele.

Mivel preklinikai vizsgálatunk (13) arra utalt, hogy csak a kis dózisú kemoterápia bír az esetek egy részében a sugárterápiát erősítő hatással és az additív hatás csak a kemoszenzitív tumoroknál kifejezett, ezért fontos elemezni ezen esetek genetikai hátterét.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy értékeljük a kis dózisú kemoterápia (Tegafur, amely az 5-fluorouracil transzport formája) és a sugárterápia együttes

3. táblázat.
A kemoterápiára
adott válaszreakció a
genotípus függvényében

Genotípus	Válaszreakció		
	CR 30 beteg	PR 17 beteg	SD (3 beteg elhalálozott)
2R/2R	22 (73,3%)	5 (29,4%)	–
2R/3R	2 (6,7%)	3 (17,7%)	–
3R/3R	6 (20,0%)	9 (52,9%)	

alkalmazásának hatékonyságát és tolerálhatóságát a timidilátszintáz gén promoterpolimorfizmusának tükrében.

Az a tény, hogy a betegjellemzők és a terápia ki-menetele között nem találtunk korrelációt, viszont találtunk a genotípus és terápiás válasz között, azt bizonyítja, hogy a tumorválaszt leginkább a beteg genomikai adottságai határozzák meg. Mivel a fej-nyaki tumorok kemoradioterápiára adott válasza nem homogén, ésszerű már a kezelés megkezdése előtt tudnunk, hogy vajon érzékenyek lesznek-e a kezelésre. A timidilátszintáz gén genotípusának meghatározása egy potenciális eszköz lehet a ke-moterápiás kezelés individuális kialakításában.

Irodalom

1. Aldelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:92-98, 2003
2. Aschele C, Lonardi S, and Monfardini S, et al. Thymidylate synthase expression as a predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 1:27-47, 2002
3. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 36:999-1004, 1996
4. Cadman E, Heimer R, Benz C, et al. The influence of methotrexate pretreatment on 5-fluorouracil metabolism in L1210 cells. *J Biol Chem* 256:1695-1704, 1981
5. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91:2081-2086, 1999
6. Etienne MC, Chazal M, Laurent-Puig P, et al. Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in meta-static colorectal cancer patients receiving fluorouracil based chemotherapy: phenotypic and genotypic analysis. *J Clin Oncol* 20:2832-2843, 2002
7. Krajcinovic M, Costea I, Chiasson S, et al. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 359:1033-1034, 2002
8. Kawakami K, Omura K, Kanehira E, et al. Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene is associated with its protein expression in human gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 19:3249-3252, 1999
9. Case II study of concurrent chemoradiotherapy with capecitabine and cisplatin in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 93:1117-1121, 2005
10. Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: A University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol* 20:3964-3971, 2002
11. McLeod HL, Marsh S, McKay JA, et al. TS pharmacogenetics in colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:129a, 2001
12. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res* 16:1215, 1988
13. Nagy B, Mucsi I, Molnár J, et al. Combined effect of cisplatin and 5-fluorouracil with irradiation on tumor cells in vitro. *Anticancer Res* 22:135-138, 2002
14. Nagy B, Tiszlavicz L, Eller J, et al. Ki-67, cyclin D1, p53 and bcl-2 expression in advanced head and neck cancer. *In Vivo* 17:93-96, 2003
15. Rustum YM, Harstrick A, Chao S, et al. Thymidylate synthetase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol* 15:389-400, 1997
16. Theil H. Statistical decomposition analysis. Amsterdam: North Holland. 1972
17. Vokes EE, Haraf DJ, Mick R, et al. Intensified concomitant chemoradiotherapy with and without filgrastim for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol* 11:2351-2359, 1994

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS

A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

KROMPECHER ÖDÖN

2006. évi pályamunka díjazására **140.000.- Ft** pályadíjat tűz ki az orvostanhallgatók és a fogorvostanhallgatók számára.

A pályamunka címe: **„A daganatos stroma”**

A pályamunka terjedelme az irodalommal és dokumentációval együtt maximum 80 oldal lehet.

A munkán csak a **jelige** szerepelhet, melyhez mellékelni kell egy borítékot, rajta a jeligével. A lezárt borítékban a nevet, évfolyamot, pontos laccímét, telefonszámot, e-mail címet kell feltüntetni.

A pályamunka beadási határideje: **2006. november 30.**

Helye: Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93.

Díjazást elért pályázat esetén a Társaságok javaslatot tesznek a pályamunka szakdolgozatként való elfogadására.

Budapest, 2006. március

**MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA és a
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA VEZETŐSÉGE**