

TÖREKVÉSEK A DAGANATKEMOTERÁPIA HATÉKONYSÁGÁNAK FOKOZÁSÁRA

Kralovánszky Judit

Országos Onkológiai Intézet, Budapest



A sejtprolifrációt gátló ún. citotoxikus hatóanyagokat, amelyek közül számos ma is klinikai alkalmazásban van, alacsony szelektivitás, szűk terápiás index, közepes vagy súlyos mellékhatások és gyakran a rezisztencia gyors kialakulása jellemzi. A gyógyszerek korlátozott mértékű hatékonyságában több tényező játszik szerepet, így a betegek életkora, neme, farmakogenetikai sajátosságai, a tumor morfológiai és sejtbológiai jellemzői, valamint a gyógyszer farmakokinetikai és farmakodinamiai tulajdonságai. Jogosnak tartható az a kérdés, hogy lehetséges-e olyan módszerek kidolgozása, bevezetése, amelyek a fenti jellemzők befolyásolása útján alkalmasak a daganatellenes gyógyszerek hatékonyságának fokozására, mellékhatásai jellemzésére és csökkentésére. Vizsgálataink során hosszú évek óta foglalkozunk a gyógyszeres terápia hatékonyságának fokozásával preklinikai és klinikai vizsgálatok szintjén. Az összeállításban a következő témákban végzett munkánkról adunk rövid összefoglalást: 1.) A toxikus mellékhatások kvantitatív jellemzése és csökkentésük lehetőségeinek vizsgálata citotoxikus hatóanyagokkal történt kezelés után. 2.) A daganatellenes hatás fokozásának lehetőségei biokémiai modulációk útján. 3.) A kezelendő beteg normális és tumoros szöveteinek farmakobiokémiai és farmakogenetikai sajátosságaira épített individuális gyógyszerkiválasztás lehetőségei. Magyar Onkológia 52:9–18, 2008

Kulcsszavak: kemoterápia, hatékonyságfokozás, toxicitáscsökkentés, prediktív faktorok, farmakogenetika

Antiproliferative cytotoxic agents, of which several are still in clinical practice nowadays, could be characterized by low selectivity, narrow therapeutic index, medium or serious side effects and rapid formation of resistance. In the limited efficacy of these drugs several factors are playing a role such as the age, gender and pharmacogenetics of the patients, the morphological and biological feature of the tumor, moreover, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs. The question could be justified if there are methods which, by influencing the above parameters, are helpful in enhancing the efficacy and decreasing the toxic side effects of these drugs. Since a long time we have been interested in evaluating methods of preclinical and clinical level for increasing drug efficacy. The aim of this minireview is to give a short summary about our previous and present projects aiming: 1.) to characterize and mitigate toxic side effects of several cytotoxic agents; 2.) to decrease the toxic side effects and improve the antitumor effect of 5-fluorouracil by biochemical modulation and 3.) to study the possibility of individualized drug selection, based on the pharmacobiochemical and pharmacogenetic characteristics of the patients. Kralovánszky J. Efforts to enhance the efficiency of tumor chemotherapy. Hungarian Oncology 52:9–18, 2008

Keywords: chemotherapy, enhancement of efficacy, reduction of toxicity, predictive factors, pharmacogenetics

Közlésre érkezett:
2008. február 18.

Elfogadva:
2008. február 26.

Levelezési cím:
Dr. Kralovánszky Judit
Országos Onkológiai
Intézet
1122 Budapest
Ráth György u. 7–9.
Telefon: (06-1) 224-8787
Fax: (06-1) 224-8600
E-mail: kralo@oncol.hu

ELŐSZÓ

Igen nagy megtiszteltetés volt számomra, hogy a Magyar Onkológusok Társasága Elnöksége és Vezetősége a 2007. évi Krompecher díj kitüntetésben részesített, amelyet ezúton is hálásan köszönök.

Krompecher Ödön munkásságának jelentős eredményei a patológia és a rákkutatás területén születtek. Egyik, világhírűnek tartható eredménye a bazálsejtes rák felismerése és leírása volt, ugyanakkor nem álltak tőle távol a bio-

lógia filozófiai és etikai kérdései sem. Foglalkozott például a kristályosodás, a fermentáció, az élő és élettelen kapcsolatával. Kutatásait az állásfoglalás jegyzeteiben olvasható, amely iránymutató lehet mindannyiunk számára.

„Egy kutató életmunkájának az elbírálásánál vizsgálni kell, hogy:

1. Mit csinált, ez a közügyet érdeklí vagyis az emberiséget
2. Miért és hogyan csinálta: ez az illető jellemére vet világosságot.”

Krompecher Ödön tanulmányozta a sejtosztódást is, a fokozott sejtproliferációt hosszú ideig a rosszindulatú daganatok egyetlen jellemzőjének tartották. A daganatellenes gyógyszerkutatás korai korszakában szinte az egyetlen cél olyan hatóanyagok kutatása volt, amelyek képesek a sejtproliferációt gátolni. Ezeket az ún. citotoxikus hatóanyagokat, amelyek közül számos ma is klinikai alkalmazásban van, alacsony szelektivitás, szűk terápiás index, közepes vagy súlyos mellékhatások és gyakran a rezisztencia kialakulása jellemzi.

Szükség volt tehát olyan törekvésekre, kutatásokra, amelyeknek célja a gyógyszeres terápia hatékonyságának fokozása, illetve a mellékhatások csökkentése volt.

BEVEZETÉS

Azok a klinikai eredmények, amelyek szerint a gyógyszeres terápia segítségével egyes esetekben még előrehaladott daganatos megbetegedések is eredményesen kezelhetők és tartós betegségmentes állapot vagy a betegség stabilizációja érhető el, azonnal felvetik azt a kérdést, hogy vajon más daganatok miért nem, vagy miért csak rövid ideig reagálnak a gyógyszeres kezelésre.

A gyógyszerek korlátozott mértékű hatékonyságában több tényező játszik szerepet, így a betegek életkora, neme, fizikai állapota, tápláltsága és farmakogenetikai sajátosságai, a tumor morfológiai és sejtbológiai jellemzői, valamint a gyógyszer farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságai, melyek közül a kialakuló mellékhatások súlyossága, csökkentésük vagy kivédésük lehetősége, a rezisztencia formái és a károsodást kijavító „repair” mechanizmusok különös figyelmet érdemelnek (1. táblázat).

1. táblázat. A gyógyszeres kezelés hatékonyságát befolyásoló tényezők

- Beteggel kapcsolatos tényezők:
életkor
nem
fizikai állapot
társbetegségek
farmakogenetikai sajátosságok
- Daganattal kapcsolatos tényezők:
kiterjedtség
hisztopatológiai jellemzők (hisztológia, stádium, differenciáltság)
sejtproliferációs sajátosságok (mitózisok gyakorisága, Ki-67, PCNA)
molekuláris farmakológiai sajátosságok (p53-státusz, Her-2-expresszió, target gének expressziója, szomatikus mutációk, apoptózis-paraméterek stb.)
- Gyógyszerrel kapcsolatos tényezők:
farmakokinetikai tényezők: abszorpció, disztribúció, metabolizmus, elimináció (ADME)
farmakodinámiai sajátosságok (mellékhatások, rezisztencia, repair)

Jogosan merült fel az a kérdés, hogy lehetséges-e olyan módszerek kidolgozása, bevezetése, amelyek a fenti jellemzők befolyásolása útján alkalmasak a daganatellenes gyógyszerek hatékonyságának fokozására,

mellékhatásaik jellemzésére és csökkentésére. Ezek a kérdések nem csupán a múltban, az igen kis szelektivitással ugyanakkor súlyos mellékhatásokkal rendelkező citotoxikus vegyületek alkalmazása során merültek fel, hanem napjainkban is aktuálisak, amikor az új, nagyhatékonyságú, költséges gyógyszerek esetében vizsgáljuk a klinikai hatékonyságot előrejelző farmakogenetikai tényezőket, vagy például a molekuláris célpontokra ható vegyületek esetében a molekuláris célpont kifejeződésének, esetleg genetikai megváltozásának (pl. mutáció) vizsgálata alapján kell a kezelésre várhatóan legjobban válaszoló betegeket kijelölni.

Munkacsoportunk hosszú évek óta foglalkozik a terápiás hatékonyság fokozásának lehetőségeivel preklinikai és klinikai vizsgálatok szintjén, amelynek általunk vizsgált lehetőségeit a 2. táblázat foglalja össze. Az egyes vizsgálatokat természetesen az adott korszakban rendelkezésünkre álló módszerek segítségével végeztük. Ennek a sokéves munkának egy-egy eredménye kerül bemutatásra a jelen összefoglaló keretében.

2. táblázat. Lehetőségek a gyógyszeres terápia hatékonyságának fokozására

1.	Preklinikai vizsgálatok egyes, a klinikumban már alkalmazott gyógyszerek hatékonyságának fokozására
1.1	A toxikus mellékhatások kvantitatív jellemzése és csökkentésük lehetőségeinek kidolgozása experimentális rendszerekben
1.2	Daganatellenes hatás fokozása biokémiai moduláció útján kísérletes colontumoron
2.	A kezelendő beteg normális és tumoros szövetének farmakobiokémiai sajátosságaira épített gyógyszerkiválasztás
3.	Farmakogenetikai szempontok az egyénre tervezett gyógyszeres kezelésben emberi colorectalis daganatokban

PREKLINIKAI VIZSGÁLATOK EGYES, A KLINIKUMBAN MÁR ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK HATÉKONYSÁGÁNAK FOKOZÁSÁRA

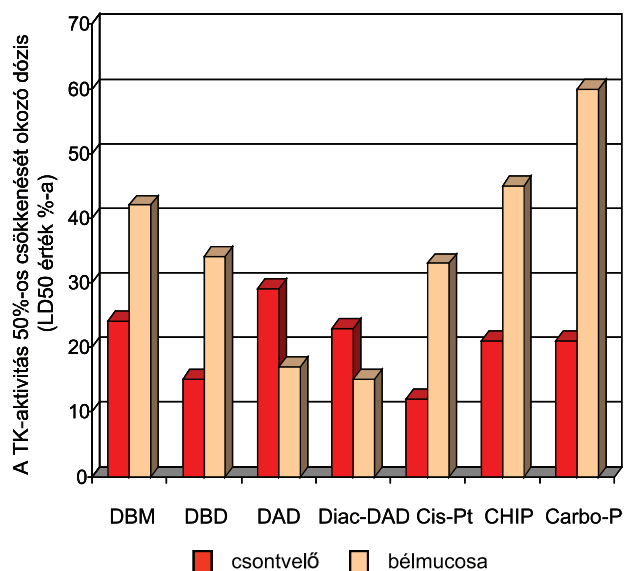
TOXIKUS MELLÉKHATÁSOK JELLEMZÉSE ÉS CSÖKKENTÉSÜK LEHETŐSÉGEI

Az 1980-as években az alkilező cukoralkohol-származékok vizsgálata tartotta lázban a hazai klinikusokat és kutatókat. A Myelobromol (dibrommannit, DBM) a krónikus myeloid leukaemia hatékony gyógyszere volt, míg az Elobromol (dibromdulcit, DBD) és származékai, a diacetyl-dianhidrodulcit (Diac-DAD) és dianhidrodulcit (DAD) kedvező tumorelles hatást mutattak solid tumorok esetében is (4, 25). Hasonlóan egyéb alkilező típusú vegyületekhez, ezek a gyógyszerek is súlyos csontvelő- és gastrointestinalis toxicitást mutattak.

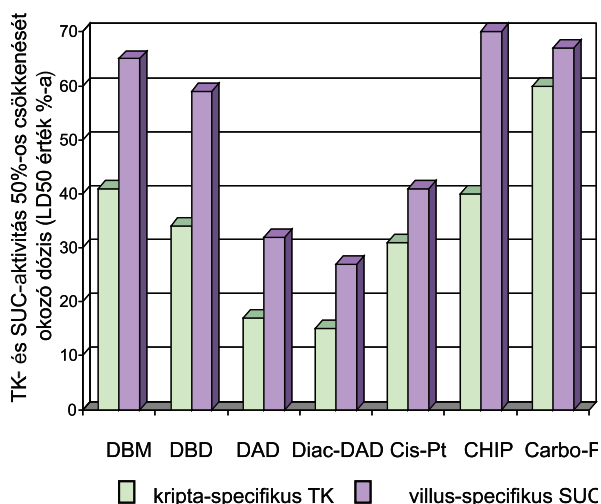
Ezeknek a toxikus mellékhatásoknak a kvantitatív jellemzésére és összehasonlítására egy biológiai modellrendszer dolgoztunk ki, amelynek lényege az volt, hogy a hatóanyagokkal kezelt kísérleti állatokból csontvelő- és frakcionáltan izolált bélnyálkahártya-sejteket nyertünk, amelyeken a sejtproliferációt jellemző timidinkináz (TK), illetve a bélfunkciót jellemző, diszacharidbontó szukráz (SUC) aktivitásváltozását követtük a gyógyszeres kezelés hatására (14, 15). Az enzimaktivitások dózis- és időfüggő csökkenésének összehasonlítása a különböző vegyületek esetében módot adott az érzékeny szövetek eltérő károsodásának regisztrálására, az osztódó és nyugvó (differenciált) sejtek érzékenységének összehasonlítására és esetleg a mellékhatások csökkentését célzó vegyületek hatásának értékelésére. A dibrómhexitek mellett ezekben az években történt a különböző platinavegyületek klinikai-farmakológiai vizsgálata, amely vegyületcsoport klinikai jelentőségét a malignus daganatok (hererák, petefészekrák, malignus lymphomák, stb.) gyógyszeres kezelésében nem kell hangsúlyozni.

A kialakított modellen egyes cukoralkohol- és platinaszármazékok csontvelői- és bélnyálkahártya-sejteket károsító hatását vizsgáltuk (15, 16, 23, 24). A toxicitás jellemzésére az 50%-os enzimaktivitás-csökkenést okozó hatóanyag dózisokat (IC_{50}) hasonlítottuk össze. Az egyes vegyületek különböző LD_{50} értéke miatt az IC_{50} dózisokat nem abszolút értékben, hanem az LD_{50} érték százalékában ábrázoltuk (1. ábra).

A vegyületek elsősorban a csontvelőt károsították és kevésbé a bélmucosasejteket. A cukoralkohol-származékok



1. ábra. Alkilező cukoralkohol- és platinaszármazékok csontvelő- és bélnyálkahártya-károsító hatásának vizsgálata. A toxikus hatás jellemzésére a timidinkináz enzim csökkentésének mértékét hasonlítottuk össze kísérleti patkányokból kezelés után izolált csontvelő- és bélnyálkahártya-sejteken (TK: timidinkináz, DBM: dibrómmanit, DBD: dibrómdulcit, DAD: dianhidrodulcit, Diac-DAD diacetil-dianhidrodulcit, Cis-Pt: cis-diamin-dikloro-platina, CHIP: cis-diizopropilamin-transz-dihidrox-platina, Carbo-Pt: cis-diamin-1,1-ciklobután-dikarboxilát-platina)



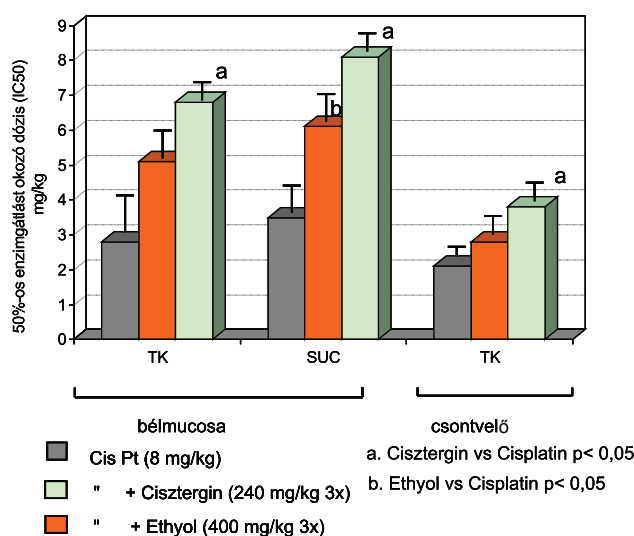
2. ábra. Alkilező cukoralkohol- és platinaszármazékok hatása a bélnyálkahártya osztódó kripta- és funkcionálisan érett villussejtjeire. A kriptasejteket a timidinkináz (TK), a villussejteket a diszacharidbontó szukráz (szacharáz) (SUC) aktivitásának változásával jellemeztük kísérleti patkányokból kezelés után frakcionáltan izolált bélnyálkahártya-sejteken (Egyéb rövidítéseket lásd az 1. ábrán)

zékok közül dibrómdulcit (DBD) okozta a legsúlyosabb csontvelő-toxicitást, ugyanakkor két származéka, a Diac-DAD és DAD elsősorban a bélnyálkahártyát károsította. A platinaszármazékok közül a cisplatin volt a legtoxikusabb a csontvelőre és a bélmucosára, a carboplatin ugyanakkor a bélnyálkahártyát kevésbé, csak igen nagy dózisokban befolyásolta.

A továbbiakban összehasonlítottuk, hogy a vékonybél esetében a gyógyszerek melyik sejtkompartmentet károsítják, az osztódó, sejttutánpótlást biztosító kriptasejteket vagy a differenciált, funkcionálisan érett villussejteket. Mind a cukoralkohol-származékok, mind a platinavegyületek elsősorban a bél osztódó kriptasejtjeire hatnak, lényegesen magasabb dózis okoz azonos mértékű károsodást a differenciált villussejteken (2. ábra). A károsodás időbeli lezajlásának vizsgálatából azt is tudjuk, hogy a kriptasejtek pusztulása már 12-24 órával a kezelés után bekövetkezett, míg a differenciált sejtek károsodása másodlagos volt, csak 24-36 óra elmúltával volt kimutatható. A platinaszármazékok közül a cisplatin találtuk a legtoxikusabbnak, amit a későbbi klinikai eredmények is igazoltak.

Ebben az időben több munkacsoport is foglalkozott azzal a kérdéssel, hogy a citotoxikus gyógyszerek mellékhatásait csökkentő vegyületeket vizsgáljon, ilyen hatóanyag volt például az amifostin (WR-2721), egy citoprotektív hatású tiofoszfát-észter prodrug, amelynek szelektivitása annak köszönhető, hogy a vegyület intratumorálisan a normális sejtekben aktiválódik az alkalikus foszfátáz útján, és a belőle keletkező WR-1065 jelű tiolszármazék inaktíválja a platina-adduktokat (6). Ezt a készítményt Ethol néven ma már rutinszerűen alkalmazzák a klinikumban, pl. ováriumrákokban a cisplatin vesetoxicitásának csökkentésére.

Munkacsoportunk az Országos Onkológiai Intézetben kifejlesztett hatóanyag, a Cisztergin protektív

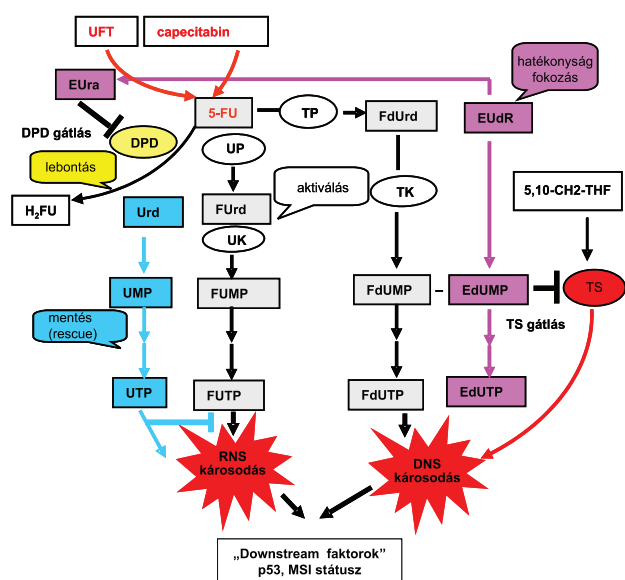


3. ábra. Ethyol és Cisztergin protektív hatásának vizsgálata a cisplatin által okozott bél- és csontvelő-toxicitásra. A Cisztergin a csontvelő és a bél nyálkahártya marker enzimeinek cisplatin által okozott csökkenését szignifikánsan mérsékelte. Az Ethyol védő hatása csak a bél mucosa szukráz-aktivitása esetén volt szignifikáns

hatásának vizsgálatát végezte el, amely három aminosavból – aszparaginsav (55,6%), glutaminsav (27,7%) és cisztein (16,7%) – álló fiziológiás készítmény volt. Az aminosavak közül elsősorban a cisztein, a glutation-anyagcsere szubsztrátja biztosította a detoxifikálásban fontos SH-csoportok bevitelét. Összehasonlítottuk a két hatóanyag, az Ethyol és a Cisztergin cisplatinotoxicitást csökkentő hatását a bél nyálkahártya és csontvelő esetében (3. ábra).

A Cisztergin 3×240 mg/kg dózisban (30 perccel a cisplatin előtt, vele együtt és 30 perccel utána adagolva) szignifikánsan megnövelte az 50%-os enzimgátlást okozó dózist mind a bél, mind a csontvelő esetében, és az Ethyolnál hatékonyabb védelmet nyújtott a toxicitás ellen. Ethyollal történő kombinálás esetén 1,5–1,8-szor, Cisztergin jelenlétében 2–2,5-ször nagyobb cisplatin-dózist lehetett alkalmazni ugyanolyan mellékhatások kialakulása mellett. A Cisztergin nem csak a bél és csontvelő esetében csökkentette a toxicitást, hanem a cisplatin legsúlyosabb mellékhatása, a vesetoxicitás esetében is szignifikáns védelmet nyújtott, a jelentősen emelkedett karbamid- és kreatininszintet közel a normális szintre csökkentette (a részletes adatokat nem mutatjuk). Tumoros állatokon történt vizsgálatok igazolták, hogy a cisplatin tumorelles hatását a Cisztergin nem csökkentette. 1994-ben az Egyesült Államok szabadalmi hivatali megadta részünkre a szabadalmat a Ciszterginnel mint a cisplatin toxicitását csökkentő készítménnyel kapcsolatban, azonban sajnálatos módon a klinikai fejlesztés támogatás hiányában nem valósulhatott meg (20).

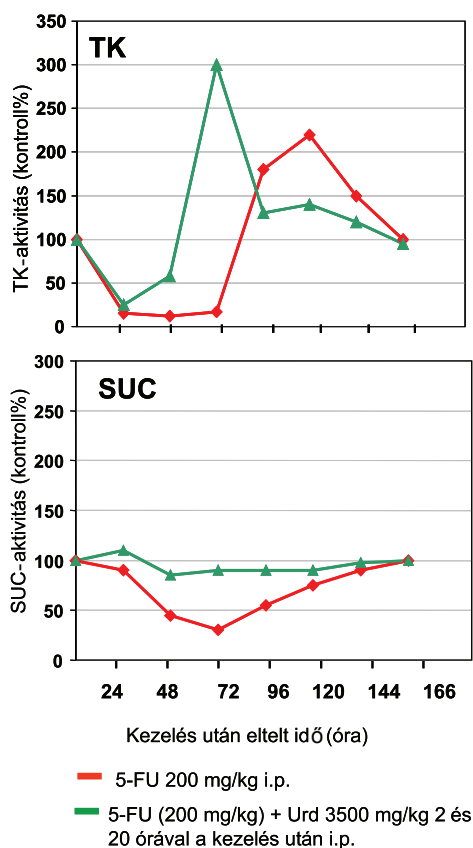
Az 5-fluorouracil (5-FU), amelyet napjainkban is igen széles körben alkalmaznak a gastrointestinalis-, fejnyaki- és emlődaganatok kezelésében, egyik dózist korlátozó mellékhatása a mucositis és a diarrhea. Kísérleti állatokban már az 5-FU LD50 értékének 8-9%-a 50%-os



4. ábra. Az 5-fluoropirimidinek hatásmechanizmusának és az 5-etyl-2'-deoxiuridin 5-FU hatásfokozásának mechanizmusa. A nagy dózisú uridin (3500 mg/kg 2 és 20 órával az 5-FU után) adagolását követően uridinből keletkező nagy mennyiségű normál UTP gátolja a fluorozott metabolit, az FUTP beépülését az RNS-be, és ezáltal a normális szövetek károsodása csökken. Az EudR ugyanazon a metabolikus úton aktiválódik, mint az 5-FU, a belőle keletkező EdUMP gátolja a timidilátszintáz (TS) enzimét, ezáltal a citotoxikus 5-FU-koncentráció emelkedik a plazmában és a tumorban (5-FU: 5-fluorouracil, FUTP: fluorouridin-trifoszfát, FdUMP: fluoro-dezoxiuridin-monofoszfát, FdUTP: fluoro-dezoxiuridin-trifoszfát, Urd: uridin, UTP: uridin-trifoszfát, EudR: 5-etyl-2'-deoxiuridin, EdUMP: etil-dezoxiuridin-monofoszfát, EdUTP: etil-dezoxiuridin-trifoszfát, EUra: etiluracil – lásd még a szövegben)

csökkenést okozott a bél nyálkahártyasejtek timidinkináz- és szukrázaktivitásában, vagyis mind a sejtproliférációt, mind a bél emésztő funkcióját jelentősen gátolta. Az 5-fluorouracil esetében a toxicitás csökkentésére egy biokémiai modulációs mechanizmus útján volt lehetőség (4. ábra). Az 5-fluorouracil nukleotidokká, fluoro-dezoxiuridin-monofoszfáttá (FdUMP) történő átalakulás után egyfelől gátolja a timidilátszintáz (TS) enzimét, másfelől fluoro-dezoxiuridin-trifoszfát (FdUTP) formájában beépül a DNS-be és fluoro-uridin-trifoszfátként (FUTP) az RNS-be, ezáltal meggátolva azok működését. Az 5-FU daganatellenes hatásáért elsősorban a TS-gátlás és a DNS-be való beépülés, a mellékhatásokért viszont az RNS irányú hatás felelős. Ez utóbbi ismeret alapján vizsgáltuk meg, hogy nagy dózisú uridin (3500 mg/kg 2 és 20 órával az 5-FU után) adagolásával lehetséges-e a mellékhatások csökkentése. Ebben az esetben az uridinből keletkező nagy mennyiségű UTP gátolja a fluorozott metabolit, az FUTP beépülését az RNS-be, és ezáltal a normális szövetek károsodása csökken (4. ábra) (1, 10, 17).

Ezzel a kezeléssel a béltoxicitás jelentős csökkenését lehetett elérni, ami a timidinkináz igen gyors regenerációjában és a szukrázcsökkenés elmaradásában nyilvánult meg, melynek következményeképpen a tünetek



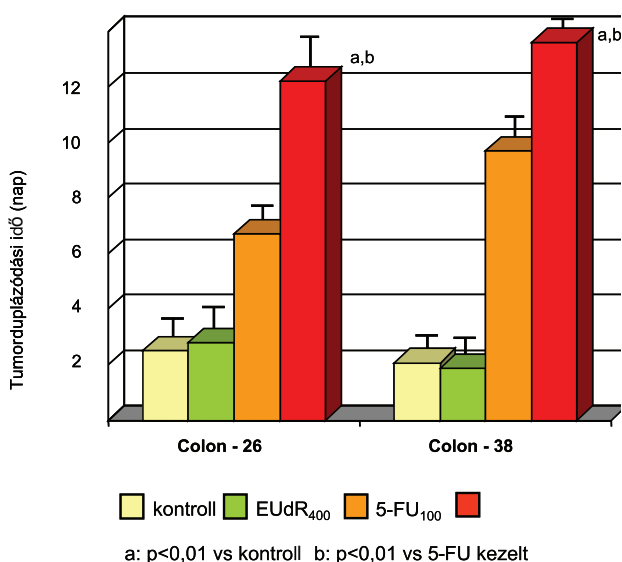
5. ábra. Az 5-fluorouracil által okozott béltoxicitás mérséklése nagy dózisú uridin adagolásával. Az 5-FU után 2 és 20 órával adagolt nagy dózisú uridin az osztódó kriptasejtek károsodásának igen gyors regenerálódását eredményezte a TK-aktivitás rendkívüli mértékű fokozásával, míg a differenciált villussejtek esetében a szukrázaktivitás csökkenése elmaradt

(testtömegcsökkenés, hasmenés) is lényegesen enyhébbek voltak (5. ábra). Egy uridin prodrugot, az uridin-difoszfoglükózt alkalmazva nem csak a bélnyálkahártyára, hanem a csontvelőre irányuló toxicitás jelentős csökkentését is el tudtuk érni (3).

AZ 5-FLUOROURACIL DAGANATELLENES HATÁSÁNAK FOKOZÁSA 5-ETIL-2'-DEZOXIURIDINNEL

Az 5-etil-2'-dezoxiuridin (EUdR) a Magyar Tudományos Akadémia Központi Kémiai Kutatóintézetében előállított nukleozidszármazék, amelynek önmagában in vivo nincs tumorelles hatása, azonban az 5-FU hatékonyságát képes fokozni (9). Az EUdR ugyanazon a metabolikus úton aktiválódik, mint az 5-FU, gátolja a timidilátszintáz és szintén okozhat DNS-károsodást. Másfelől a belőle keletkező etiluracil gátolja az 5-FU lebontó enzimét, a dihidropirimidin-dehidrogenázt (DPD), ezáltal a citotoxikus 5-FU-koncentráció emelkedik a plazmában és a tumorban (4. ábra) (21).

Kísérletes colontumorkok esetében az EUdR jelentősen fokozta az 5-FU hatékonyságát, a tumor duplázódási ideje (Td) Colon-26 tumor esetén 2 napról 12 napra, Colon 38 tumor esetén 13 napra hosszabbodott (6. ábra).



6. ábra. Colon-26 és Colon-38 kísérletes tumorok duplázódási idejének változása 5-FU, EUdR, és kombinációjukkal történt kezelés után. A kombinált kezelés mindkét tumor esetében szignifikánsan meghosszabbította a tumor duplázódási idejét a csak 5-FU-val kezelt állatokkal összehasonlítva (5-FU: 5-fluorouracil, EUdR: 5-etil-2'-dezoxiuridin)

Az 5-FU hatékonyságának EUdR-rel történő fokozásában szerepet játszó lehetséges mechanizmusokat további in vivo és in vitro vizsgálatok során tanulmányozva az alábbi megállapításokat tettük: 1.) Az etil-dezoxiuridinből keletkező etiluracil DPD-gátló hatásának következményeképpen az 5-FU plazmakoncentrációja 100 mg/kg 5-FU dózis orális beadása után 6 órával 10-20 μ M között van szemben az EUdR nélkül adagolt 5-FU esetében mért 0,2-0,3 μ M koncentrációval. 2.) A tartósan magas plazma-5-FU-szint mellett az intratumorális 5-FU-koncentráció is emelkedik 3.) Az etil-dezoxiuridin gátolja az uridin-foszfóriláz enzim aktivitását, amelynek következtében az endogén uridinkoncentráció mintegy tízszeresre emelkedik, amely, hasonlóan a korábban ismertetett nagy dózisú uridin kezeléshez, kedvezően csökkenti az 5-FU mellékhatásait (12). In vitro rendszerben az 5-FU + EUdR kombinált kezelés esetén az apoptózis fokozódását és a sejtek G2M fázisban való felhalmozódását mutattuk ki (7, 8).

KLINIKAI VIZSGÁLATOK A GYÓGYSZERHATÉKONYSÁG/TOXICITÁS ELŐREJELZÉSÉRE COLORECTALIS DAGANATOKBAN

A KEZELENDŐ BETEG NORMÁLIS ÉS TUMOROS SZÖVETEINEK FARMAKOBIOKÉMIAI SAJÁTOSSÁGAIRA ÉPÍTETT GYÓGYSZERKIVÁLASZTÁS

A továbbiakban egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy egyes gyógyszerek hatásmódjának, toxikológiai sajátosságainak ismerete mellett egyre nagyobb figyelmet

kell fordítani a kezelendő beteg daganatának biológiai sajátosságaira, mivel a jobb terápiás effektust az új hatóanyagok mellett a kezelések egyénre tervezésétől várhatjuk.

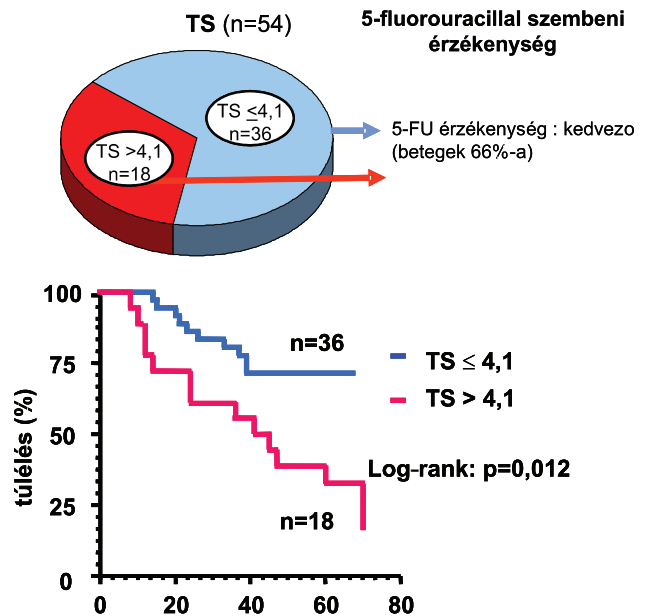
Klinikai megfigyelések alátámasztják, hogy egyes betegeknél azonos gyógyszeres kezelés kedvező tumorválaszt és számos mellékhatást, míg másoknál enyhébb mellékhatásprofil, ugyanakkor gyengébb tumorválaszt eredményez, vagyis interindividuális különbségek vannak a toxicitásban és terápiás válaszban. Úgy ítéltük meg, hogy a betegek tumorszövetének farmakobiokémiai vizsgálata közelebb visz ezeknek az egyéni különbségeknek a megismeréséhez, ezáltal a gyógyszerérzékenység előrejelzéséhez.

A colorectalis daganatok adjuváns és palliatív kezelésében a „klasszikusnak” tartható 5-fluorouracil mellett megjelentek az orális készítmények, a capecitabin, az UFT és az S1. A capecitabin a májban történő metabolikus átalakulás után intratumorálisan aktiválódik a timidinfoszforiláz (TP) útján. Az UFT és S1 készítmények az 5-FU lebomlását gátló hatóanyagokat tartalmaznak, az UFT esetében a természetes uracil, az S1 esetében pedig 2,4-dihidroxi-5-klórpipridin (CDHP) a lebontást, a DPD-t gátló vegyület. A gyógyszerek közötti választást, az előírt protokollok mellett megkönnyítheti az egyes betegek tumorszövetének farmakobiokémiai jellemzése, amely felvilágosítást ad a molekuláris target timidilátszintáz, a lebontó enzim, a dihidropirimidin-dehidrogenáz, valamint a capecitabin intracelluláris metabolizmusában szerepet játszó timidinfoszforiláz aktivitásáról.

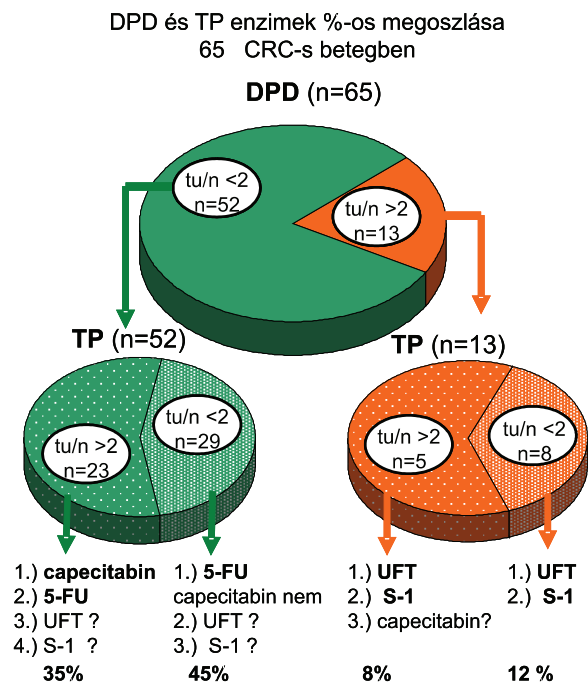
Ötvennégy Dukes B2-C stádiumú colorectalis daganatos beteg tumoros és normális szövetszövetmintájában radiobiokémiai módszerrel meghatároztuk a timidilátszintáz-aktivitást és megállapítottuk, hogy a tumorszövetben szignifikánsan magasabb a TS-aktivitás a normális bélnyálkahártyához képest. A tumorszövetben alacsony ($\leq 4,1$ pmol/perc/mg fehérje) aktivitásérték a betegek 66%-ában, míg magas ($> 4,1$ pmol/perc/mg fehérje) érték a betegek 34%-ában fordult elő. Az alacsony intratumorális TS-aktivitás szignifikánsan hosszabb túlélést eredményezett adjuváns 5-fluorouracil-kezelést követően, amelyet Kaplan-Meier analízissel igazoltunk (log-rank teszt: $p=0,012$) (7. ábra) (13).

További 65 colorectalis daganatos beteg tumoros és normális szövetszövetmintájában meghatároztuk az 5-FU lebontásáért felelős dihidropirimidin-dehidrogenáz, illetve a capecitabin intratumorális aktiválódásában döntő fontosságú timidinfoszforiláz enzimek aktivitását. Arra a kérdésre kerestünk választ, hogy a különböző fluoropirimidin-származékok várható hatékonyságában szerepet játszó fenti farmakobiokémiai jellemzők milyen gyakoriságban és milyen kombinációban fordulnak elő a vastagbél-daganatos betegeknél, és az így kialakult betegcsoportok várhatóan mely fluoropirimidin-származékkal szemben mutatnak érzékenységet (8. ábra).

Az 5-fluorouracil kedvező terápiás hatása elsősorban abban az 52 betegben (80%) várható, akiknél a tu-



7. ábra. Összefüggés az intratumorális timidilátszintáz-aktivitás és az 5-FU-val szembeni érzékenység és túlélés között Dukes B2-C stádiumú colorectalis daganatos betegeken



8. ábra. Összefüggés az intratumorális dihidropirimidin-dehidrogenáz- és timidinfoszforiláz-aktivitás és a különböző fluoropirimidin típusú hatóanyagokkal szembeni érzékenység között (tu: tumor, n: normál)

morszövet DPD-aktivitása alacsony (tumor/normális szövet DPD-hányados < 2). Ezek közül a betegek közül 23 betegnél (35%) a capecitabin intratumorális aktiválását biztosító TP-aktivitás magas volt, ezért ezekben az esetekben az elsőként választandó gyógyszer a capecitabin lehet. Ezzel szemben a magas DPD-aktivitású 13 betegben (20%) (tumor/normális szövet DPD-hányados > 2) elsősorban a DPD-inhibitort is tartalmazó UFT vagy S1 készítmények adagolása javasolható.

A fenti vizsgálatok végzése egyfelől segítséget nyújthat a klinikusnak a gyógyszer kiválasztásában, másfe-

lől racionálisabb és gazdaságosabb gyógyszerfelhasználást eredményezhet. A vizsgálatok rutinszerű alkalmazásának nehézségét jelenti ugyanakkor, hogy az enzimmérésekhez „friss”, röviddel a műtét után kivett, jelentős mennyiségű tumorszövetmintára van szükség. Ez a probléma, valamint a géntechnológia rohamos fejlődése az utóbbi években a gyógyszerpredikciós vizsgálatoknak egy új módszeréhez, a farmakogenetikai vizsgálatok alkalmazásához vezetett.

FARMAKOGENETIKAI SZEMPONTOK AZ EGYÉNRE TERVEZETT GYÓGYSZERES KEZELÉSBEN EMBERI COLORECTALIS DAGANATOKBAN

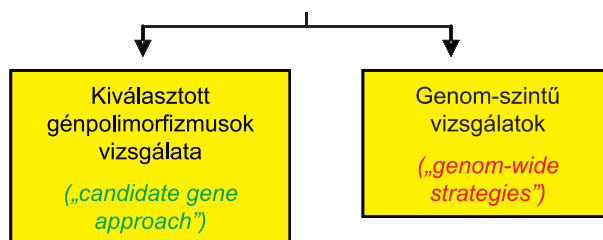
A farmakogenetika kialakulását a különböző egyedek azonos gyógyszerre adott, esetenként jelentősen eltérő reakcióinak megfigyelése, illetve a különbségek lehetséges okainak kutatása alapozta meg. A farmakogenetika a gyógyszerekre adott válasz és a gyógyszerek által okozott mellékhatások különbözőségének genetikai alapjait vizsgáló tudomány. A humán genom-projektből számos új kutatási program fejlődött ki, amely a farmakogenetika területén alapvetően két fontos területet jelent, az egyik a különféle betegségekben szerepet játszó ún. rizikógének megismerése, amelyek esetleg új gyógyszerek támadáspontjaként szerepelhetnek, a másik olyan génpolimorfizmusok megismerése, amelyek a jelenleg alkalmazott gyógyszerek hatékonyságát és/vagy mellékhatásait befolyásolják. A génpolimorfizmusok az egyének közötti genetikai változatosság alapját jelentik, a DNS-szekvencia azon variációi, amelyek a populáció legalább 1%-ában előfordulnak. Említésre méltó, hogy a mutációk előfordulása ennél ritkább, 1% alatt van. Ismereteink fejlődésével növekvő számban sikerült azonosítani azokat a genetikai polimorfizmusokat, melyek a gyógyszerek hatékonyságát egyes egyéneknél meghatározóan befolyásolják.

A farmakogenetikai vizsgálatok végzésekor a klinikai cél a toxikus mellékhatások elkerülése, a gyógyszerhatékonyság maximalizálása és a terápiára válaszoló betegek kiválasztása. Ugyanakkor a tudományos cél igazolni az összefüggést a DNS-szekvencia megváltozása és a gyógyszerre történő válaszadás eltérései között. A vizsgálatok ígérete abban rejlik, hogy a „minden beteg számára a megfelelő gyógyszert a megfelelő dózisban” elvet érvényesíteni lehessen a terápia egyénre szabott megtervezésében.

A polimorfizmusok vizsgálata kiterjedhet a kiválasztott, ún. kandidáns gének vagy egy adott biológiai metabolikus út génjeinek vizsgálatára, de sor kerülhet genom-szintű vizsgálatokra is „microarray gene chip”-ek alkalmazásával (9. ábra).

A genomanalízis modern módszerei hatalmas mennyiségű ismeretet fognak eredményezni a következő években, ugyanakkor igen nagy kihívást jelent a polimorf gének, illetve géntermékek funkciójának megis-

A farmakogenetikai sajátosságok megismerésének lehetséges módszerei



Előny: limitált számú gén tesztelése, gyorsabb klinikai eredmény, költséghatékonyság

Hátrány: a vizsgált gének kiválasztása szubjektív, amely esetleg fontos információ elvesztését okozhatja

Előny: korábban még fel nem ismert „multigénikus” összefüggések tisztázása

Hátrány: költségesebb vizsgálatok, nagyszámú követett beteg szükséges a kiértékeléshez

9. ábra. A farmakogenetikai sajátosságok megismerésének lehetséges módszerei

merése, farmakológiai vagy toxikológiai jelentőségük igazolása. Ehhez a nehézséghez, különösen daganatos betegek vizsgálata esetében hozzájárul, hogy a genetikai sajátosságok és a terápia közötti összefüggés értékeléséhez olyan homogén betegcsoport kialakítása, akiknek azonos demográfiai jellemzői vannak, tumoruk azonos stádiumú, azonos patomorfológiai és patogenetikai jellemzőkkel rendelkezik és közel azonos kemo-terápiás kezelésben részesültek, csak igen nagyszámú beteg vizsgálata alapján lehetséges.

A legtöbb farmakogenetikai vizsgálatot a vérből vagy a szájnyalválykahártyából izolált ún. csírasejtes (germline) DNS-mintákon végzik, ugyanakkor jogos az a felvetés, hogy a normális sejtekben talált genotípus mennyire azonos ugyanakkor a személynek a tumorában kimutatható genotípussal. Tizenhárom gén 28 polimorfizmusát hasonlították össze 44 colorectalis daganatban szenvedő beteg normális nyálkahártyájából és tumorszövetéből izolált DNS-mintákon. A betegek 80%-ában teljesen azonos volt a tumor- és normális szövet genotípusa, 14%-ában 1, míg 6%-ában 2 gén polimorfizmusa különbözött (18). A fenti munkacsoport az eredmények alapján elfogadhatónak tartja a normális sejtekből végzett farmakogenetikai vizsgálatokat, de felhívják a figyelmet a bár ritkán előforduló, de esetleg fontos genetikai különbség számbavételére.

A colorectalis daganatok kezelésének „sarokkövét” jelentő fluoropirimidinek terápiás hatékonyságát különböző tényezők befolyásolják, elsősorban a vegyületek aktiválását és lebontását biztosító enzimek működése. A pirimidin- és folátanyagcsere-enzimek genetikai variabilitásának megismerése új megközelítést, a farmakogenetikai vizsgálatok bevezetését tette lehetővé e fontos anyagcsereutak és az őket befolyásoló gyógyszerek metabolizmusának és hatékonysá-

gának tanulmányozásában. A colorectalis daganatok farmakogenetikai vizsgálata „modellként” szolgálhat a génpolimorfizmusok jelentőségének bemutatására a gyógyszeres kezelés hatékonyságának/mellékhatásainak előrejelzésében. A közelmúltban részletes beszámolót adtunk munkacsoportunk génpolimorfizmusokkal kapcsolatos vizsgálatainak eddigi eredményeiről a colorectalis daganatokban (11).

A jelen összeállításban a 3. táblázatban foglaljuk össze azokat a géneket, amelyek polimorfizmusának vizsgálata a colorectalis daganatokban napjainkban leggyakrabban alkalmazott gyógyszeres protokollok szerint kezelt betegek esetében információt jelent a klinikusok részére a várható terápiás hatékonyság és mellékhatások megítélésében, esetleg a megfelelő(bb) gyógyszerkombináció kiválasztásában.

Az 5-FU hatékonysága szempontjából kiemelkedő szerepe van a vegyület legfontosabb molekuláris targetjének, a timidilátszintáznak, valamint a lebontás sebességmeghatározó enzimének, a dihidropirimidin-dehidrogenáznak, valamint a TS működéséhez szükséges redukált folátszintet befolyásoló metiléntetrahidrofolát-reduktáznak.

Az 5-FU vagy orális származékainak (capecitabin, UFT, S1) adjuváns monoterápiája esetén a TS gén két polimorfizmusának (5'-TSER és 3'-TSUTR) együttes értékelése alapján a betegek betegségmentes- és teljes túlélése megítélhető. A legkedvezőbb túlélést azoknál a betegeknél mutattuk ki, akik genotípus-kombinációja

3R/3R & +6bp/+6bp, +6bp/-6bp vagy -6bp/-6bp volt (5). A lebontó enzim, a DPD (IVS14+1GA) polimorfizmusa hetero- vagy homozigotáság (AG vagy AA genotípus) esetén az 5-FU lebontásának jelentős csökkenése miatt súlyos, esetleg életet veszélyeztető mellékhatásokat eredményez. A metiléntetrahidrofolát-reduktáz (C677T) polimorfizmus hetero- vagy mutáns homozigóta genotípusú egyénekben az enzimaktivitás csökkenése következtében kedvezően magas 5,10 metiléntetrahidrofolát-szintet, ezáltal a TS-gátlás 5-FU általi fokozódását eredményezi (2).

Az irinotecan is tartamazó FOLFIRI kezelés esetében a már fentiekben említett gének vizsgálata mellett a szerin-hidroximetil-transzferáz, SHMT C1420T polimorfizmusa informatív lehet. A mutáns T allélt tartalmazó genotípusok esetén kedvezőbb progressziómentes- és teljes túlélést találtunk metasztatikus colorectalis daganatos betegeknél. A mutáció funkcionális jelentőségét azonban még nem ismerjük.

Ugyancsak fontos farmakogenetikai paraméter FOLFIRI kezelést követően az irinotecan súlyos toxikus mellékhatásainak előrejelzésében jelentős UDP-glukuronát-transzferáz gén UGT1A1*28 polimorfizmusa. Az enzim az irinotecan aktív metabolitjának, az SN-38-nak glukuronidáció útján történő semlegesítését végzi. Az UGT1A1 gén promóter régiójában TA ismétlődések vannak, amely normálisan 6 ismétlődést és normális fehérjeexpressziót jelent, amely normális glukuronidációval jár együtt. Mutáns esetben az inszerció utáni 7

3. táblázat. A colorectalis daganatokban leggyakrabban alkalmazott kezelések és farmakogenetikai markereik

5-Fluoropirimidinek (5-FU, Capecitabin, UFT, Ftorafur, S1) ± leukovorin					
Gén		Polimorfizmus	Genotípus	Fenotípusos hatás	Klinikai következmény
1.	Timidilátszintáz (TS)	5'-TSER	3R/3R	TS-emelkedés	hosszabb túlélés
2.	Timidilátszintáz (TS)	3'-TSUTR	+6bp/+6bp	TS-emelkedés	
3.	Dihidropirimidin- dehidrogenáz (DPD)	(IVS14+1GA)	AA vagy AG	DPD-aktivitás csökkenése	toxicitás
4.	Metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR)	C677T	CT vagy TT	redukált folátszint emelkedése	5-FU-hatékonyság fokozódása
5-FU + Irinotecan (FOLFIRI)					
5.	Szerin-hidroximetil-transzferáz (SHMT) +1, 2, 3, 4,	C1420T	CC vagy CT	nem bizonyított	FOLFIRI kezelés: hatékonyság fokozódása
6.	UDP-glukuroniltranszferáz (UGT1A1) +1, 2, 3, 4,	UGT1A1*28	TA7/7	enzimaktivitás csökkenése	Irinotecan-toxicitás
5-FU + Oxaliplatin (FOLFOX)					
7.	Glutathion-S-transzferáz Pi (GSTP1) +1, 2, 3, 4,	(A313G) Ile>Val	Val/Val	GST-aktivitás csökkenése, detoxifikálás alacsony szintű	hosszabb túlélés
8.	Xeroderma pigmentosum D (XPD) +1, 2, 3, 4,	A751C Lys>Gln	Gln/Gln	excíziós repair-aktivitás fokozódása	rövidebb túlélés

IRODALOM

TA ismétlődés jelentősen csökkent fehérjeexpressziót és glukuronidációt okoz, ami mellékhatások kialakulásához vezet. A 7/7 ismétlődést homozigóta formában tartalmazó betegek mintegy 50%-ában Gr 4 fokozatú hasmenés és neutropenia jelentkezik. Súlyos formában a két mellékhatás együtt jelentkezik. A 7/7 genotípusú egyénekben 9,3-szoros a rizikó a súlyos mellékhatások kialakulására, ezért 20%-os dóziscsökkentést kell alkalmazni.

A FOLFOX kezelés esetén az oxaliplatin hatékonyságát és toxicitását a sejtbe történő bejutását követően két folyamat befolyásolja: 1.) a GST rendszeren keresztüli konjugáció–detoxifikálás és 2.) a károsodások kijavítása (repair). A glutation-S-transzferáz (GST) enzimsalád alosztályai közül a GSTP1 gén A313G polimorfizmusa szerepet játszik az oxaliplatin detoxifikálásában. A DNS és az oxaliplatin között kialakult adduktok kijavítását a nukleotidexcíziós repair (NER) rendszer tagjai végzik, amelyek közül a xeroderma pigmentosum-D (XPD) gén A751G polimorfizmusa jelentősen befolyásolja az oxaliplatin hatékonyságát. A GSTP1 génen lévő 313 pozícióban lévő A->G polimorfizmus Ile->Val báziscserét okoz. A mutáns genotípus a GST-aktivitás jelentős csökkenését, a detoxifikálás elmaradását okozza. A mutáns homozigóta (Val/Val) egyének medián túlélése 17,4 hónap szemben a vad típusú homozigótákkal, akiknél 3,3 hónap a medián túlélés (26). Az XPD A751C polimorfizmusa Lys->Gln aminosavcserét okoz. A mutáns homozigóta egyénekben jelentősen fokozódik a DNS-repair, így ezek az egyének kevésbé érzékenyek az oxaliplatin-kezeléssel szemben (19, 22).

Összefoglalásként megállapítható, hogy a daganatok gyógyszeres terápiájának fejlődése egyfelől új, nagy hatékonyságú vegyületek bevezetését eredményezte a gyógyításba, másfelől igazolást nyert, hogy sajnálatos módon csak a betegek egy bizonyos hányadában mutatható ki megfelelő klinikai eredmény, számos esetben súlyos mellékhatások jelenhetnek meg. Ezek az eredmények vezettek olyan, a fentiekben ismertetett módszerek kidolgozásához, amelyek alkalmassága a daganatellenes gyógyszerek hatékonyságának fokozására, mellékhatásaik jellemzésére és csökkentésére számos esetben igazolást nyert. Napjainkban a legnagyobb kihívást az egyénre tervezett gyógyszeres kezelés farmakogenetikai alapjainak megteremtése jelenti, elsősorban multigénikus vizsgálatok segítségével. Ennek várható eredményeként a megfelelő gyógyszer a megfelelő beteghez fog eljutni, így növekedhet a kezelés hatékonysága a mellékhatások jelentős fokozódása nélkül.

Köszönetnyilvánítás: A szerző hálás köszönetét fejezi ki minden volt és jelenlegi munkatársának, akiknek nevei az idézett irodalmakban szerepelnek, a sok évi együttgondolkodásért, együttműködésért. Kiemelt megbecsülését szeretné kifejezni az Osztály volt és jelenlegi asszisztenseinek, Kútvoölgyi Juditnak, Osztáfin Juditnak, Kovács Mártának, Makácsné Polényi Csillának, Bódi Juditnak, Éber Andreának és Nagy Attilának odaadót, áldozatos munkájukért.

1. Bágrij T, Kralovánszky J, Gyergyay F, et al. Influence of uridine treatment in mice on the protection of gastrointestinal toxicity caused by 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 13:789–794, 1993
2. Budai B, Hitre E, Adleff V, et al. A metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) C677T polimorfizmus klinikai jelentősége a metasztatikus colorectalis daganatok 5-fluoropirimidin-alapú kezelésében. *Magyar Onkológia* 48:253–251, 2004
3. Codacci-Pisanelli G, Kralovánszky J, Van der Wilt CL, et al. Modulation of 5-fluorouracil in mice using uridine-diphosphoglucose. *Clin Cancer Res* 3:309–315, 1997
4. Eckhardt S, Sellei C, Horváth IP, et al. Effect of 1,6-dibromo-1,6-dideoxy-D-mannitol on chronic granulocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 33:57–61, 1963
5. Hitre E, Budai B, Adleff V, et al. Influence of thymidylate synthase gene polymorphisms on the survival of colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. *Pharmacogenet Genomics* 10:723–730, 2005
6. Hospers GAP, Eisenhauer EA, de Vries EG. The sulfhydryl containing compounds WR-2721 and glutathione as radio- and chemoprotective agents. A review, indications for use and prospects. *Br J Cancer* 80:629–638, 1999
7. Katona C, Fischel JL, Kralovánszky J, et al. Modulation of 5-fluorouracil by 5-ethyl-2'-deoxyuridine on cell lines expressing different DPD activities. *Anti Cancer Drugs* 10:561–567, 1999
8. Katona Cs, Tímár F, Oláh J, et al. Az 5-fluorouracil (5-FU) hatékonyságának fokozása. Az 5-FU és 5-etil-2'-deoxiuridin kombináció hatásában szerepet játszó molekuláris mechanizmusok. *Magyar Onkológia* 48:243–251, 2004
9. Kopper L, Magyarossy E, Jeney A, et al. Potentiation of the anti-tumor action of 5-fluorouracil with 5-ethyl-2'-deoxyuridine in human colorectal tumor xenografts. *Oncology* 41:155–158, 1984
10. Kovács P, Megyeri A, Benkő I, et al. Effect of Uridine, Leucovorin on 5-Fluorouracil-induced damage and regeneration of murine bone-marrow. *Stem Cells* 13:568–569, 1995
11. Kralovánszky J, Adleff V, Hitre E, et al. Farmakogenetikai vizsgálatok a fluoropirimidint tartalmazó adjuváns kezelés hatékonyságának és toxicitásának előrejelzésére colorectalis daganatokban. *Magyar Onkológia* 51:113–125, 2007
12. Kralovánszky J, Katona C, Jeney A, et al. 5-ethyl-2'-deoxyuridine, a modulator of both anti-tumor action and pharmacokinetics of 5-fluorouracil. *J Cancer Res Clin Oncol* 125:675–684, 1999
13. Kralovánszky J, Köves I, Orosz Z, et al. Prognostic significance of the thymidylate biosynthetic enzymes in human colorectal tumors. *Oncology* 62:167–174, 2002
14. Kralovánszky J, Prajda N. Biochemical changes of intestinal epithelial cells induced by agents in rats. *Arch Toxicol* 8(Suppl.):94–103, 1985
15. Kralovánszky J, Prajda N, Kerpel-Fronius S, et al. Effect of single high dose and repeated small doses of dianhydrogalactitol (DAG, NSC-132313) on rat intestinal mucosa. *Cancer Chemother Pharmacol* 11:167–171, 1983
16. Kralovánszky J, Prajda N, Kerpel-Fronius S, et al. Comparison of intestinal toxic effects of platinum complexes: Cisplatin (CDDP), Carboplatin (CBDCA) and Iproplatin (CHIP). *Cancer Chemother Pharmacol* 21:40–44, 1988
17. Kralovánszky J, Prajda N, Kerpel-Fronius S, et al. Biochemical consequences of 5-fluorouracil gastrointestinal toxicity in rats; effect of high-dose uridine. *Cancer Chemother Pharmacol* 32:243–248, 1993
18. Marsh S, Mallon MA, Goodfellow P, et al. Concordance of pharmacogenetic markers in germline and colorectal tumor DNA. *Pharmacogenomics* 6:873–877, 2005
19. McLeod HL, King CR, Marsh S. Application of pharmacogenomics in the individualization of chemotherapy for gastrointestinal malignancies. *Clin Colorectal Cancer* 4(Suppl. 1):S43–47, 2004
20. Method of alleviating toxicity originating from treatment with anticancer platinum compound. *United States Patent* 5039704 Issued on November 22, 1994

21. Pandi E, Kralovánszky J, Ötvös L, et al. Újabb törekvések az 5-fluorouracil daganatgátló hatásának módosítására I. Az uridin farmakokinetikai sajátosságai 5-etil-2'-deoxiuridin kezelés után. Magyar Onkológia XL:19–23, 1996
22. Park DJ, Stoecklacher J, Zhang W, et al. Xeroderma pigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. Cancer Res 61:8654–8658, 2001
23. Prajda N, Kralovánszky J, Gaál D, et al. Side effects of hexitol derivatives on bone marrow and intestinal mucosa. In: Chemother Symp 1984. Eds. S. Eckhardt, S. Kerpel-Fronius, Akadémiai Kiadó, Budapest 1985, pp. 377–386
24. Prajda N, Kralovánszky J, Gaál F, et al. Evaluation of side effects of platinum complexes (CDDP, CBDCA, CHIP) on rat bone marrow. In Vivo 3:267–270, 1989
25. Sellei C, Eckhardt S, Horváth IP, et al. Clinical and pharmacologic experience with dibromodulcitol (NSC-104800) a new antitumor agent. Cancer Chemother Rep 53:377–384, 1969
26. Stoecklacher J, Park DJ, Zhang W, et al. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphisms and survival of patients with metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 94:936–942, 2002

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA
ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

által a 2007. évre meghirdetett

„FAMILIÁRIS DAGANATOK” CÍMŰ KROMPECHER ÖDÖN-PÁLYÁZAT NYERTESEI

I. helyezett:

„Papillon” jeligével

Egervári Gábor, SE ÁOK, IV. évf. hallgató

II. helyezettek:

„Napoleon” jeligével

Verég Brigitta, SZTE ÁOK, V. év. hallgató

„Minipr” jeligével

Szabó Ildikó, SE ÁOK, IV. évf. hallgató

III. helyezettek:

„Hópihe” jeligével

Székelly Borbála, SE ÁOK, VI. évf. hallgató

„Pigment” jeligével

Kohl Gyula Márton, SE ÁOK, III. évf. hallgató

Budapest, 2008. március

A Magyar Pathologusok Társasága
és a Magyar Onkológusok Társasága
vezetősége