

A petefészek-daganatok ERCC1-gén-kifejeződésének vizsgálata mint a platinaérzékenység fokmérője

BALOGH SÁRA DR., SZÁNTHÓ ANDRÁS DR., MÁTÉ SZABOLCS DR., SIPOS NORBERT DR.,
KOVÁCS ESZTER DR., RIGÓ JÁNOS DR. JR.

Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS A hámeredetű petefészek-daganatok kezelésében a platinaalapú kemoterápia alapvető. A kezelés hatása és a kiújulás ideje szerint a daganatokat platinaérzékeny, érzéketlen és platinával nem befolyásolható csoportokba soroljuk. Az utóbbiba azok a betegek tartoznak, akik az első kezelés hatására sem kerülnek daganatmentes állapotba.

A petefészekrákos betegeket először mindig platina és taxol együttes adásával kezeljük. Ez a kezelés sok betegnél hatékony, de mellékhatásai jelentősek. Nemzetközi tanulmányok szerint az ERCC1 (expression repair cross complementation group 1) kifejeződésének vizsgálata, illetve az ERCC1-fehérje, mint jelző, alkalmas lehet a platinával szembeni érzéketlenség előrejelzésére.

CÉL Tanulmányunk célja az volt, hogy meghatározzuk a hazai népességben, a kemoterápiával nem kezelt, hámeredetű petefészekrákos betegek szövettani mintáiban az ERCC1-kifejeződés szintjét, és összevessük az eredményeket a taxol-platina kezelés hatékonyságával.

MÓDSZEREK Az I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Onkológiai Osztályán kezelt 118 hámeredetű petefészek-daganatos beteg eltávolított daganatából készült, formalinban rögzített, paraffinba ágyazott szövettani metszetét használtuk fel, amelyekből immunkémiai módszerrel meghatároztuk az ERCC1-fehérje kifejeződését. Az ERCC1-festődés pontszámértékeit összevetettük a kemoterápia hatásának mértékével; ez alapján következtettünk a platinaérzékenységre.

EREDMÉNYEK A hámeredetű petefészekrák négy vizsgált szövettani formája (savas, nyákos, endometroid és világos sejtes mirigyrák)

Levelezési cím:

Dr. Balogh Sára
Semmelweis Egyetem ÁOK
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
1085 Budapest, Baross u. 27.
Telefon: (36-20) 408-9670
E-posta: dr.balogh.sara@gmail.com

változó mértékben fejezi ki az ERCC1-fehérjét. Megfigyeltük, hogy ha az ERCC1-kifejeződés gyenge, a platina-taxol kezelés hatásosabb volt. A kezelést követően 59 beteg került teljes daganatmentes állapotba (ERCC1-átlagpontérték: 27,96), 30 részleges daganatmentes állapotba (ERCC1-átlagpontszám: 147), 29 beteg esetében a daganat a kezelés ellenére növekedett (ERCC1-átlagpontérték: 238,8).

KÖVETKEZTETÉS Eredményeink szerint azok a betegek, akiknek daganatában az ERCC1-kifejeződés jelentős, kevésbé érzékenyek a taxol-platina kezelésre. Ennek alapján megállapíthatjuk, hogy az ERCC1-fehérje képződésének mértékéből következtethetünk a petefészekrákos betegek kórjóslatára és a taxol-platina kezelés hatékonyságára.

Kulcsszavak: ERCC1, platinaérzékenység, petefészekrák

BEVEZETÉS A fejlett országokban a nőgyógyászati daganatok közül a petefészekrákok a leggyakoribbak, a betegek halálózása is ebben a betegségben a legnagyobb. A Nemzeti Rákregiszter és a Demográfiai Évkönyv adatai alapján Magyarországon évente mintegy 1000–1400 új petefészek-daganatos megbetegedés fordul elő; ez több mint 600 nő halálához vezet.

A daganat tünetszegény növekedésének, valamint a hatékony szűrési módszer hiányának következményeként a rákos betegek mintegy 70%-át világszerte előrehaladott (III–IV.) stádiumban fedezik fel. A petefészekrák szokványos kezelése a kiterjesztett műtét és a kemoterápia együttes alkalmazása. Az 1979-ben bevezetett platinaalapú kezelés, majd annak az 1990-es évektől taxánokkal történő együttes alkalmazása, valamint annak felismerése, hogy a petefészekrákos betegek műtéteit központokban, a kiterjesztett hasi műtétekben jártas daganatsebészek végezzék a daganat lehető legnagyobb mértékű eltávolításával, javította a kezelés eredményeit. Az 1970–2010-ig tartó időszakban a petefészekrák 5 éves túlélése 20%-ról 51%-ra emelkedett.

A kemoterápiás kezelés hatékonyságában a platina bevezetése jelentette az áttörést, amelyet a taxánok hozzáadásával sikerült ugyan fokozni, további jelentős javulást mégsem okozott, ugyanúgy, ahogy az azóta megjelent egyéb szerek vagy azok együttes alkalmazása sem (1). A daganatelleni kezelés az elmúlt években több daganattípus esetében már a gyakorlatban is jelentősen megváltozott. A szabvány szerinti kezelésekkel szemben a daganatok biológiai tulajdonságainak vizsgálatával egyre gyakrabban tudunk egyénre szabott, célzott kezelést alkalmazni, ezáltal sokszor hatékonyabb, a betegek szempontjából kíméletesebb lehetőséget biztosítani. Jelenleg a petefészek-daganat célzott kezelésének a kezdetén állunk. Ismereteink alapján azonban nem valószínű, hogy az elkövetkezendő években ez jelentős mértékben megváltoztatja a betegség kórjórslatát.

A mai napig a hosszú távú kezelési módszer alapját a daganat platinaérzékenysége jelenti. Ha a kezdeti taxol-carboplatin kezeléssel részleges vagy teljes tünetmentes állapotot érünk el, és ennek tartama meghaladja a 12 hónapot, platinaérzékenységről beszélünk. Ezeknél a betegeknél a kiújulások 30–50%-ában várható, hogy a platina ismételt alkalmazása sikeres lesz. Ha a tünetmentes állapot 6–12 hónapon belüli, részleges platinaérzékenységről van szó. Ebben az esetben a betegeknél a trabectedin-PLD együttes adása (ennek költségeit Magyarországon még nem fedezik), majd a platina ismételt adása látszik a legsikeresebbnek. Ha az elsődleges tünetmentes állapot 6 hónapnál rövidebb, platinaérzékenységről beszélünk, ez esetben a platina ismételt adásától nem várható eredmény. A platinával nem befolyásolható csoportba akkor soroljuk a betegeket, ha a platinaalapú kezeléssel nem tudunk tünetmentes állapotot elérni, ez esetben a kemoterápia hatására nem várható daganatmentes állapot, és sajnos ilyenkor más daganatelleni szerekkel is csak szerények az eredmények.

A DNS hibajavító rendszerének feladata az örökítőanyagban folyamatosan keletkező károsodások, hibák kijavítása. A javítóenzimek folyamatosan ellenőrzik a DNS épségét, felismerik a bázishibákat, kivágják és javítják a hibás szakaszt, ezáltal meggátolják a hibák átíródását. Ha a hibajavító folyamatok valamilyen okból zavart szenvednek, a sejtek genetikai állománya ingatagává válik. Nagyobb számban alakulnak ki génhibák, sérül a sejtműködés szabályozása, így a kóros genetikai állományú sejtek korlátlanul osztódnak (2).

A platinaszármazékok DNS-támadáspontú sejtosztódást gátló szerek, amelyek a petefészekrák mellett számos rosszindulatú daganat kezelésében alapvető fontosságúak. A polinukleotid-láncok a guaninok között keresztkötéseket képeznek, így gátolják az átíródást és kisebb mértékben a lefordítást is. A javító folyamatok a sejtvégzet beindításáért felelősek.

A petefészekrák kemoterápiás kezelésének sikerességét alapvetően meghatározza a daganatsejtek platinával szembeni érzékenysége, amelyet számos tényező befolyásol. Az érzékeny-

lenség oka lehet a platina sejten belüli csökkent töménysége, a fokozott DNS-javító erőtartalmak vagy a sejteknek a DNS-hibákkal kapcsolatos fokozott alkalmazkodóképessége.

A kezelésre adott válasz összefügg a DNS platina okozta keresztkötéseinek (ptDNS) a mennyiségével, így azok a daganatsejtek, amelyek DNS-ében gyakrabban fordulnak elő guaninok, fokozottabban érzékenyek a platinavegyületekre. A sejtek platinaérzékenységehez az szükséges, hogy a bázistévesztéseket felismerő enzimek jól működjenek, beindítsák a sejtvégzetet, ugyanakkor a keresztkötések javító rendszerei (például: NER – nucleotide excision repair) ne működjenek megfelelően (3–4, 6).

A NER egy olyan enzimegyüttes, amely felelős a platina által okozott DNS-keresztkötések eltávolításáért. Az ERCC1 (expression repair cross complementation group 1) a NER egyik alkotóeleme, amelynek a sejtvonalon való génkifejeződése összhangban van a platinaérzékenységgel. Laboratóriumi vizsgálatokkal a platinaérzékenység fokozódását bizonyították az ERCC1-fehérje gátlásával (7–9). Nem kissejtes tüdőrákos (NSCL) betegek vizsgálata során kimutatták, hogy a fokozott ERCC1-kifejeződés a daganat csökkent burjánzásával és a betegek hosszabb túlélésével jár, ugyanakkor náluk a platinaalapú kemoterápia kevésbé hatékony (5).

CÉLKITŰZÉS Célunk az volt, hogy igazoljuk: az ERCC1-gén kifejeződésének vizsgálata alkalmas lehet a hámeredető petefészek-daganatok platinaérzékenységének valószínűsítésére. Az ERCC1-kifejeződést a platina-taxol kezelés hatására bekövetkezett válasz (teljes visszafejlődés, részleges válasz és súlyosbodó állapot) függvényében értékeltük. Az egyes szöveti formák esetén vizsgáltuk továbbá az ERCC1-kifejeződés és a kezelés hatékonyságának összefüggését a daganatok különböző szövettani formája szerint is.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK Az I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 2006 és 2010 között műtéten átesett (ez esetben betegeink több mint 70%-nál a méh- és függelékei, valamint a cseplesz műtéti eltávolítását jelentette), majd kemoterápiával kezelt petefészek-daganatos betegek ERCC1-kifejeződését vizsgáltunk. A műtéti anyagból formalinfixált paraffinba ágyazott szövettani blokkmetszetek készültek. A betegek 3 hetente összesen 6 ciklusban taxol-carboplatin szabvány szerinti kemoterápiás kezelést kaptak. A kezelésre adott választ jelző adatokat a betegnyilvántartásból nyertük.

Csak elsődleges hámeredető petefészek-daganatok kerültek a vizsgálatba. Az egyes szövettani formákat: savas, nyákos, endometrioid, világossejtes mirigyrák, külön értékeltük. Kizártuk vizsgálatainkból a visszatérő, a határvonal (borderline) és a csirasejt-eredető petefészek-daganatokat. Feltétel volt, hogy a betegek korábban semmilyen más kemoterápiás kezelésben sem részesülhettek. A daganatmentes állapot mértékét fizikális vizsgálat, képalkotó eljárások (CT, MR, PET CT), illetve a daganatjelzők változása (CA125) alapján értékeltük.

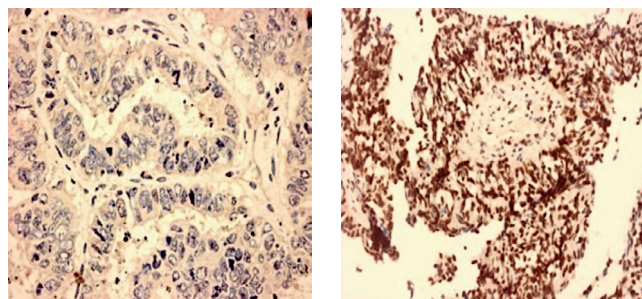
Teljes visszafejlődésről (CR) beszélünk, ha sem a daganat, sem tünetei nem mutathatók ki. A daganat visszafejlődik, a beteg tünet- és panaszmentes, a laboratóriumi leletek helyreállnak.

Részleges válaszról (PR) beszélünk, ha új daganat nem mutatható ki, vagy 50%-os, illetve annál nagyobb csökkenés bizonyítható, és a tünetek észrevehetően enyhülnek. Végül pedig a súlyosbodó csoportba soroltuk a folyamatot (PD), ha bizonyíthatóan új daganat vagy áttét jelent meg, vagy a korábbi daganat 25%-os növekedése bizonyítható, és ennek az állandósulásnak az időtartama két hónapnál, a tünetmentes állapot pedig egy hónapnál rövidebb volt.

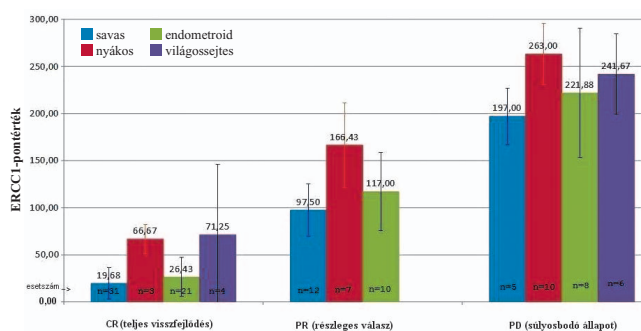
Az ERCC1-fehérje immunszövettani vizsgálatához a szokásos avidin-biotin-peroxidáz-módszert használtuk. A biotinhoz igen nagy hajlandósággal kötődik az avidin-glikoprotein, amely fluoreszcenciával, illetve peroxidázzal könnyen jelölhető. A biotin, mint kis molekulású vitamin, képes egyesülni biológiai természetű molekulákkal, tehát ellenanyagokkal is. Először a kimutatni kívánt antigént tartalmazó mintához adjuk az elsődleges ellenanyagot. Majd a mintánkat vegyítjük a biotinnal egyesített másodlagos ellenanyagokkal. Végül hozzáadjuk az avidin-biotin-peroxidázt és a peroxidáz szubsztrátját, a DAB-ot (diaminobenzodine). A vizsgálathoz egérben termelt, monoklonális ERCC1-ellenanyagot alkalmaztunk (8F1 jelölésű, BIOZOL). Citrát-puffert használtunk a feltáráshoz, az ellenanyagot 1 : 50 arányban hígítottuk, és húsz percig tartottuk az antigénnel vegyítve szobahőmérsékleten. Az ERCC1-immunpozitivitás a sejtmagban látszott.

Az értékeléskor százalékosan meghatároztuk az ERCC1-et kifejező daganatsejtek arányát (0–100) és hatékonyságát, amelyet egy 0–3-ig terjedően csoportosítottunk. E két érték szorzatából képzett pontérték 0–300 között mozoghatott. Minden vizsgált szövettani formát külön értékeltünk (1. ábra). Célunk volt összevetni a kezelésre adott választ az ERCC1-kifejeződés átlagpontértékével az egyes szövettani típusokban (2. ábra).

EREDMÉNYEK A vizsgált öt évben 118 nőbeteg felelt meg a beválasztási feltételeknek.



1. ábra ERCC1 immunhisztokémiai festődés a) ERCC1 nincs reakció (x400) endometroid mirigyák. b) ERCC1 erős reakció (x100) cystadenocarcinoma papillare serosum



2. ábra A petefészekrák ERCC1-átlagpontértékei a klinikai kimenetel függvényében

A savas petefészek-daganatot volt a legnagyobb esetszámban lehetőségünk vizsgálni (n = 49). A kezelést követően 31 esetben teljes CR következett be. ERCC1-átlagpontértékük igen alacsony volt: 19,67 (SD±16,68). PR 13 betegnél következett be, ERCC1-átlagpontértékük 46,07 (SD±30,51). PD öt esetben lépett fel, ERCC1-átlagpontértékük 42,98-nak adódott (SD±29,92).

A nyákos petefészekrák esetében (n = 20) teljes visszafejlődés három esetben következett be, ERCC1-átlagpontértékük 66,6 (SD±15,28), részleges válasz hét esetben következett be, lényegesen magasabb kifejeződési szintekkel társulva, az átlag: 166,42 (SD±44,97), végül legnagyobb arányban, 10 vizsgált esetben a platinabázisú kezelést követően az állapot súlyosbodo. A súlyosbodo lényegesen magasabb kifejeződési szintekkel társult, az ERCC1-átlagpontérték 263 (SD±32,68), ez a legmagasabb a vizsgált típusok között.

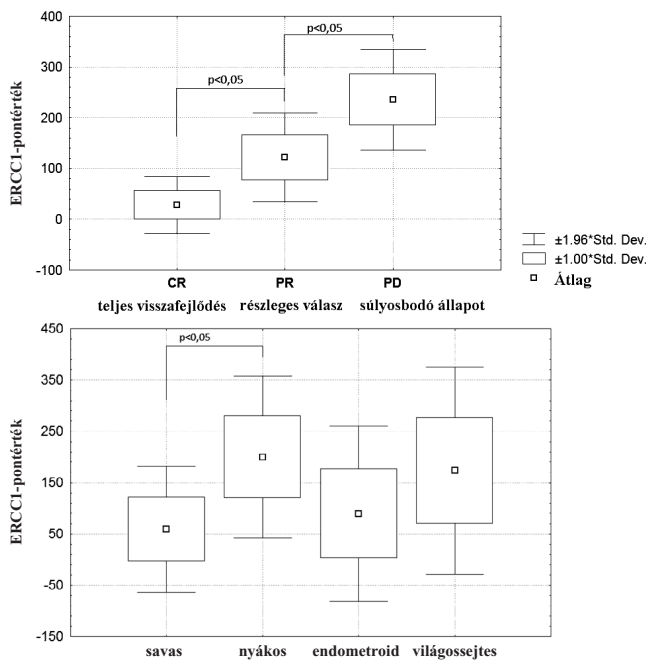
Az endometroid mirigyák (n = 39) esetében 21-szer CR következett be, ERCC1-átlagpontértékük 26,43 (SD±20,62), PR 10 vizsgált esetben lépett fel, ERCC1-átlagpontértékük 117 (SD±41,58), végül a kemoterápia hatására súlyosbodo állapot nyolc betegnél lépett fel, ERCC1-átlagpontértékük magasabb volt: 221,88 (SD±68,34).

A világossejtes rák igen kevés volt (n = 10). CR 4 esetben következett be, ERCC1-átlagpontértékük 71,25 volt (SD±64,84). Részleges válasz egyáltalán nem fordult elő ezen betegek csoportjánál, ugyanakkor PD 6 vizsgált esetben, ERCC1-átlagpontértékük 241,67-nek (SD±42,62) adódott.

Szignifikáns korreláció mutatható ki (p < 0,05) az ERCC1-kifejeződés és a klinikai kimenetel (0,88), valamint az ERCC1-kifejeződés és a szövettani alcsoportok között (0,26).

A 3a ábrán látható, hogy az ERCC1 átlagpontértékei a klinikai kimenetel függvényében, valamennyi vizsgált halmazban (CR, PR, PD) szignifikáns különbséget mutatott (p < 0,05).

A 3b ábrán a savas és a nyákos szövettani formák között ERCC1-kifejeződés alapján történő elkülönítések szignifikáns (p < 0,05) különbséget találtunk, míg a többi vizsgált szövettani alcsoportban az alacsony esetszám miatt nem volt szignifikáns eltérés.



3. ábra ERCC1-átlagpontértékek a klinikai kimenetel (a) és a szövettani altípusok (b) függvényében

Varianciaanalízissel (MANOVA, STATISTICA 5.0) igazoltuk, hogy az ERCC1 klinikai kimenetel és szövettani csoportokra vonatkozó, valamint csoporton belüli és csoportok közötti szórások egymástól szignifikánsan eltérnek. A varianciaanalízis azt is igazolta, hogy az ERCC1-kifejeződés alkalmasabb a kórjóslat meghatározására, mint a szövettani besorolás jelzésére ($F = 275,59$, ill. $F = 18,35$, $p < 0,001$).

MEGBESZÉLÉS Magyarországon elsőként vizsgáltuk a petefészek rosszindulatú hámeredetű daganataiban az ERCC1-gén kifejeződését, amelyet a platinabázisú kezelésre adott válasszal vetettünk össze. Egyes szövettani formákban külön elemeztük az ERCC1-kifejeződést és a kezelésre adott válasz közötti összefüggést. Célunk az volt, hogy saját betegcsoportban igazoljuk azt, hogy az ERCC1-fehérje vizsgálata alkalmas lehet petefészek-daganatok platinaérzékenységének kemoterápiás kezelést megelőző vizsgálatára.

Az ERCC1-kifejeződés és a platina-ellenállóképesség összefüggésében folytatott vizsgálat során a platinaalapú kezeléssel szemben ellenállóbb betegek daganatszövet-mintában 2,6-szor magasabb ERCC1-kifejeződést észleltek, mint a platinaérzékeny csoportnál (8). Ezt az eredményt később többen megerősítették (12–13).

Steffensen és munkatársai (11) egyes szövettani altípusok ERCC1-kifejeződését vizsgálták a platinaérzékenység függvényében, különbséget azonban nem találtak. Adataik alapján az ERCC1-kifejeződés sem a betegek életkorával, sem a FIGO-stádiummal, sem a differenciáltság mértékével, sem a viszszamaradó daganatmérettel, illetve a kemoterápiás ciklusok számával nem függött össze.

Vizsgálatunkban Steffensen és munkatársainak (11) eredményével ellentétben különbséget találtunk az eltérő szövettani típusok ERCC1-kifejeződése között. Megfigyelhető volt, hogy az ERCC1-fehérjét alacsony szinten mutató savas daganatok nagyobb arányban bizonyultak érzékenynek a platinabázisú kezeléssel szemben, mint a többi vizsgált szövettani típus. A nyákos daganatokra a kiemelkedően magas ERCC1-kifejeződés és a klinikai tapasztalatokból már jól ismert erősebb platinnal szemben mutatott ellenálló képesség volt jellemző.

A legalacsonyabb ERCC1-kifejeződést – a szövettani típusokon belül valamennyi esetben – a kezelés hatására teljes visszafejlődés állapotába került csoportban mértünk. A savas daganatoknál nagy szórást találtunk, szignifikáns különbség nem volt megfigyelhető, ugyanakkor a nyákos, az endometrioid és a világossejtes rákoknál egyértelmű az irány: az alacsonyabb ERCC1-pontérték fokozott platinaérzékenységgel, míg a magasabb ERCC1-kifejeződés platinaérzékeltlenséggel társul.

Az ERCC1-gén fokozott kifejeződésének pontos folyamatait még nem ismerjük, ugyanakkor az ERCC1-kifejeződés klinikailag kulcsfontosságú tájékoztatást nyújt a NER-rendszer működéséről. Sejtosztódást gátló szerek hatására a petefészekdaganat-sejtek sejtösszetevőinek (RNS, fehérje) mennyisége csökken, az ERCC1-kifejeződés egyidejű csökkenésével, ugyanakkor platinnal szemben érzékennyé válnak (16).

Mivel a daganatok jelentős része az első vonalban szokásosan alkalmazott platinabázisú kezelésnek ellenáll, a mindennapi betegellátásban igény lenne olyan daganatjelzőkre, amelyekkel előre megjósolható a kezelés hatása. A platinnal szemben ellenálló petefészekrákban szenvedő betegeket így megkímélhetnénk a hatástalan kemoterápiás kezelés mellékhatásaitól, és javasolhatnánk egyéb, számukra hatékony kezelést. Ezen betegeknél helye lenne platinaérzékenységet fokozó szerek alkalmazásának, megkísérelhetnénk a jelenleg másodvonalon alkalmazott szerek kezdeti alkalmazását, valamint a II. szakasz vizsgálatok biztató eredményei alapján remélhetjük, hogy a jövőben a platinnal szemben érzékeny betegek körében is hatékony új, célzott kezeléseket fogunk tudni alkalmazni.

Eredményeink alapján elmondható hogy a hámeredetű petefészekrák esetében a kemoterápia megkezdése előtt mért ERCC1-kifejeződés szintje összefüggésben áll a kezelést követő klinikai kórjóslattal. Azoknál a daganatszöveti fajtáknál, amelyekben magas az ERCC1-fehérje szintje, több lesz a platina-érzékletlen és a kezelés ellenére súlyosbodó beteg.

Adataink megerősítik a korábbi tanulmányok eredményeit, amelyek alapján a hámeredetű petefészek-daganatok ERCC1-gén kifejeződésének vizsgálata alkalmas lehet a platinaérzékenység előrejelzésére. Úgy látszik, hogy egyes szövettani típusokban a vizsgálat eltérő érzékenységgel lehet. Az ERCC1-kifejeződés vizsgálata immunszövettani módszerrel gyakorla-

tilag egyszerű és olcsó, szokványos alkalmazása kivitelezhető, ezért mindenképpen indokoltnak látjuk nagyobb esetszámú vizsgálat mielőbbi elvégzését. Célszerű továbbá az ERCC1-kifejeződést, így a NER-t befolyásoló vegyületek kifejlesztése is; ezek a helyreállító sejtfolymatok gátlásával érzékenyíthetik a platina iránt ellenálló daganatokat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Köszönettel tartozunk a statisztikai számítások elvégzéséért Szakolczai Krisztina PhD-nak, Gosztonyi Lászlónak (MTA Természettudományi Kutatóközpont, Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet) és Farkas-Kis Máténak, az immunszövettani festésekért Dr. Pápay Juditnak (SE I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet) valamint Dr. Moldvay Juditnak (SE Pulmonológiai Klinika).

IRODALOM

1. Hernádi Z. Nőgyógyászati Onkológia, Budapest: Expert Pharma; 2004;158–65.
2. Kopper L, Tímár J. Molekuláris onkológia. Semmelweis Kiadó, 2007;238–41.
3. Breen D, Barlési F. The place of excision repair cross-complementation 1 (ERCC1) in surgically treated non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008;33: 805–11.
4. Gyires K, Fürst Zs. *Farmakológia. Medicina*, 2007;952–70.
5. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978–3.
6. Altaha R., Liang X., Yu JJ., Reed E. Excision repair cross complementing group 1: gene expression and platinum resistance. *Int J Mol Med* 2004;14:959–70.
7. Selvakumaran M., Pisarcik D., Bao R. et al. Enhanced cisplatin cytotoxicity by disturbing the NER pathway in ovarian cancer cell lines. *Cancer research* 2003;63:1311–6.
8. Dabholkar M, Vionnet J, Bostick-Bruton F, Yu JJ, Reed, E. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum based chemotherapy. *J Clin Invest* 1994;94:703–8.
9. Reed, E. Platinum-DNA adduct nucleotide excision repair and platinum based anti cancer chemotherapy. *Cancer treat. Rev*, 1998;24:331–44.
10. Pápay J, Sági Z, Egri G, Gyulai M, Szende B, Losonczy Gy, Tímár J, Moldvay J. Platinum-Based Chemotherapy in Lung Cancer Affects the Expression of Certain Biomarkers Including ERCC1. *Pathol Oncol Res* 2009;15:445–50.
11. Steffensen KD, Waldstrøm M, Jakobsen A. The relationship of platinum resistance and ERCC1 protein expression in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:820–5.
12. Weberpals J, Garbuio K, O'Brien A, Clark-Krow K. The DNA repair proteins BRCA1 and ERCC1 as predictive markers in sporadic ovarian cancer. *Int J Cancer* 2009;124:806–15.
13. Darcy KM, Tian C, Reed, E. A Gynecologic Oncology Group Study of Platinum-DNA Adducts and Excision Repair Cross-Complementation Group 1 Expression in Optimal, Stage III Epithelial Ovarian Cancer Treated with Platinum-Taxane Chemotherapy *Cancer Res* 2007;67:4474–81.
14. Scheil-Bertram S, Tylus-Schaaf P, du Bois A, Harter P, Oppitz M, Ewald-Riegler N, Fisseler-Eckhoff A. Excision repair cross-complementation group 1 protein overexpression as a predictor of poor survival for high-grade serous ovarian adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;119:325–31.
15. Kang S, Ju W, Kim JW, et al. Association between ERCC1 polymorphism and clinical outcome of platinum based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancers. *Exp Mal Med* 2006;38:320–4.
16. Reed E. ERCC1 and clinical resistance to platinum-based therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:6100–2.

PROFESSOR EMERITUS

A. Jászó Anna a Magyar Nemzet Magazin (2012. október 20., 38. oldal), Anyanyelvünk című rovatában írja: „Megdöbbenve olvastam nemrég egy hivatalos írásban egy rangmegjelölést: professor emirátus. Helyesen ezt kellett volna írni: professor emeritus, latinosan. Az emeritus szó nyilván nem volt érthető az iratot készítő számára. Az emberek pedig szeretik, ha értik is, amit leírnak, ezért értelmesítenek.” További fejtegetései: „Az emirátus ’arab fejedelemség’, a köztudatban dúsgazdag ország, főleg az olaja miatt, semmiképp sem illik a professzor mellé.” [...] „Az emeritus latin melléknév jelentés az Idegen szavak szótára szerint ’kiszolgált, kiérdemesült’, olyan személy, akinek érdemei vannak. A szó további jelentése: ’nyugdíjazott, nyugállományú’, hozzáténném: olyan nyugdíjas, aki érdemei elismerésével vonult nyugdíjba. Az emeritus szó az emereo, emerere ige befejezett melléknévi igeneve, jelentés: ’megérdemel valamit, rászolgál valamire, érdemeket szerez’. Kiejtése: émeritusz.” [...] „Tehát nálunk a nyugalomba vonult professzorok kiemelt csoportjának megnevezése: professor emeritus. Ebben a szókapcsolatban a professor főnevet is latinosan kell írni, mert nem helyes az öszvérmegoldás, hogy fele magyaros, fele latinos.”

A továbbiakban tárgyalja, hogy nők esetében hogyan alkalmazzuk ezt a rangjelölést; legyen professor emerita – az emeritus nőnemű alakjában? (Az emeritus hímnemű melléknév, a professor hímnemű főnév, a kettő így egyezik.) „De ez nem jó szó szerkezet, mert nem egyezik a főnév a melléknévvel, meg különben is, olyan, mint a szenyorita (senorita). Szerintem maradjon meg mindkét nemre a professor emeritus.” [...] Doktorandusz helyett is szükségtelen a doktoranda nőnemű alakot felvenni, kissé nevetséges is, legyen férfi és nő egyaránt doktorandusz...