

A kolorektális rákok KRAS-mutációs státuszának hatása az Avastin-terápia hatékonyságára

Hegedűs Zita¹, Barbai Tamás¹, Tátrai Péter¹, Hegedűs Balázs¹, Kiss András¹,
Rásó Erzsébet¹, Bodoky György²

Semmelweis Egyetem, ¹II. számú Patológiai Intézet, ²Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

MKOT-Roche 2008 kutatási pályázat nyertese

Az angiogenezis gátlása az előrehaladott szolid daganatok terápiaja során gyakran alkalmazott kezelés. Mivel a vastagbél daganataiban leggyakrabban előforduló onkogén mutáció, a KRAS mutációja hatással van a daganatsejtek által termelt angiogén faktorokra, így tanulmányunkban megvizsgáltuk, hogyan befolyásolja a KRAS-mutációs státusz az Avastin-kezelés hatékonyságát. 2008 óta közel 600 kolorektális daganat KRAS-mutációs státuszát határoztuk meg restriktív fragmentek kapilláriselektroforézisével, melynek érzékenysége legalább 2,5%. A mutáns mintákban a pontos báziscserét direkt szekvenálással azonosítottuk. A KRAS gén 12. kodonjának mutációs gyakorisága 31% volt, míg a 13. kodoné 6%, azaz összesen a daganatok 37 százaléka volt mutáns. Harmincöt májajtétes vastagbélrákos beteg esetében vizsgáltuk, hogy a daganatok genotípusa (KRAS-mutációja) befolyásolja-e a daganat anti-VEGF antitest-terápiára adott válaszát illetve a betegek túlélését. Log-rank analízis segítségével megállapítható volt, hogy a 16 KRAS vad és 19 mutáns daganatban szenvedő beteg anti-angiogén kezelése utáni progressziómentes túlélése hasonló (8,7±5,7 és 9,2±5,5 hónap). E vizsgálat alapján a KRAS-mutáció jelenléte a daganatos sejtekben nem befolyásolta érdemben az anti-angiogén terápia hatékonyságát. Magyar Onkológia 55:99-104, 2011

Kulcsszavak: kolorektális rák, KRAS, Avastin

Anti-angiogenic therapy became a standard care of advanced colorectal cancer. Since the most frequent genetic alteration of colorectal cancer is KRAS mutation we have analyzed its effect on the efficacy of Avastin treatment. Since 2008 we have determined the KRAS status of 575 patients with colorectal carcinoma using a sensitive screening method and sequencing. In our database the frequency of KRAS mutation in colorectal cancer is 37% (codon 12: 31% followed by codon 13: 6%). We have examined the effect of KRAS status on the efficacy of Avastin treatment in 35 patients. Progression-free survival of KRAS mutant patients was highly similar to that of wild-type patients using log-rank test (9.2±5.5 months versus 8.7±5.7 months, respectively). Our data support those observations that KRAS status of colorectal cancer does not interfere with the efficacy of Avastin treatment.

Hegedűs Z, Barbai T, Tátrai P, Hegedűs B, Kiss A, Rásó E, Bodoky G. Effect of KRAS mutation status on the efficiency of Avastin therapy of colorectal cancer. Hungarian Oncology 55:99-104, 2011

Key words: colorectal cancer, KRAS, Avastin

Levelezési cím: Hegedűs Zita, Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93.
Telefon: (06-1) 215-6921, Fax: (06-1) 215-6921, E-mail: hz@korb2.sote.hu

BEVEZETÉS

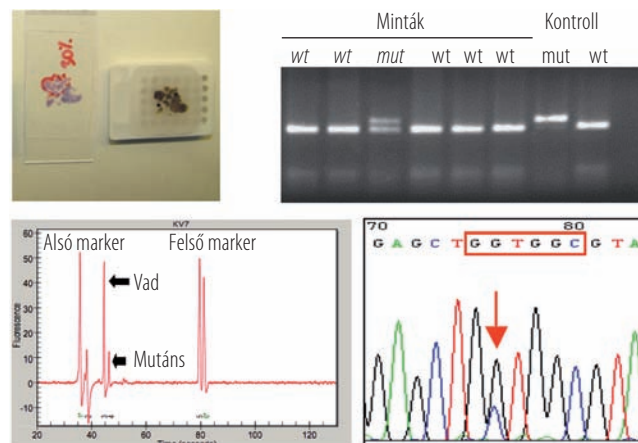
A daganatos betegek terápiája során egyre nagyobb teret nyernek a célzott molekuláris kezelések. A szolid tumorok progressziójának kulcsfontosságú lépése a daganatok vér-ellátásának kialakítása. Az egyik meghatározó folyamat az érújdonképződés vagy neoangiogenezis, melynek egyik alapvető molekuláris mozgatóeleme a VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor) – VEGF-receptor jelátvitel működése. A VEGF a legfontosabb érképződési faktor, ez mutatja a legszorosabb összefüggést a tumorprogresszióval és az áttétképződéssel (4). Erősen mitogén hatással van a vaszkuláris endotéliumra, fokozza az endotélsejtek migrációját, ezen kívül elengedhetetlen tényező az újonnan képződött endotélsejtek fennmaradásához is. A VEGF-expresszió fokozott a legtöbb daganattípusban, emellett szoros korrelációt mutat a beteg prognózisával (8).

Napjainkban lehetőség van a daganatban zajló neoangiogenezis gátlására. A legerjedtebb gátlószert, az Avastin, azaz bevacizumab egy humanizált, rekombináns technológiával előállított monoklonális ellenanyag, amely a szabad VEGF-molekulákat megkötve megakadályozza azok receptorhoz kötődését és így a receptor aktivációját. A VEGF-jelátvitel hiányában egyes erek visszafejlődhetnek, másrészt az új erek képződése leáll. Ennek következtében a daganat növekedése lelassul. Ugyanakkor a daganat érhálózatának a szerkezete is normalizálódik, aminek hatására az egyidejűleg adott kemoterápiás szerek tumorba jutása fokozódik, ezáltal terápiás szinergizmus érhető el (2). Ennek megfelelően az Avastint kemoterápiás szerekkel kombinációban alkalmazzák a vastagbél, a tüdő, az emlő és a vese előrehaladott daganataiban. Mindazonáltal fontos megemlíteni, hogy a VEGF-gátlók alkalmazásának a tumor növekedésére gyakorolt hatása ellentmondásos (9).

A célzott terápiák hatása azonban nagymértékben függ a betegség hátterében álló molekuláris elváltozásoktól. Éppen ezért az egyik legfontosabb kérdés, hogy a mutációk meghatározásával, vagy esetleg más biomarkerek segítségével meghatározzuk, mely betegek érzékenyek vagy éppen rezisztensek egy adott kezeléssel szemben. A vastagbél rosszindulatú daganataiban a KRAS gén mutációja a leggyakoribb onkogén elváltozás. Európai vizsgálatokban 30–40% közé teszik az arányát, mely földrajzilag is változhat, és a metódika is jelentősen befolyásolja. A KRAS-mutáció jelenléte negatív prognosztikus faktor illetve negatív prediktív faktor az anti-EGFR terápia során (10). Hagyományos kemoterápiás kezelésekre vonatkozóan viszont neutrális tényezőnek bizonyult.

Ugyanakkor a KRAS onkogén aktivációja hatással van a daganatos sejtek által termelt angiogén faktorok (pl. VEGF) mennyiségére és a daganatok érsűrűségére (7, 11). Éppen

1. ábra. KRAS-mutáció meghatározása restriktív fragmens mikrokapilláris-elektroforézissel és direkt szekvenálással. A) Szöveti metszeten kijelölésre került, ismert tumorsejtarányú daganatrészlet makrodisszekciója után történik a DNS izolálása. B) A 12-es kodon vizsgálatánál a PCR során 144 bp hosszúságú DNS-szakaszt kapunk, amit a restriktív enzim egy 26 és egy 118 bp-os termékre hasít vad típusú allélszekvencia esetén, mutáns allélnél viszont nem. C) A vad típusú és mutáns allél arányának kvantitatív meghatározását mikrokapilláris-elektroforézissel végezzük. D) A mutáns mintákban a báziscsere pontos meghatározása direkt szekvenálással történik.



ezért elképzelhető, hogy az Avastin-kezelés hatása eltérhet a mutáns vagy vad típusú KRAS allélt hordozó betegek esetében. Tanulmányunkban ezért összehasonlítottuk e két betegcsoportban az Avastin-kezelés hatását a túlélésre.

ANYAG ÉS MÓDSZER

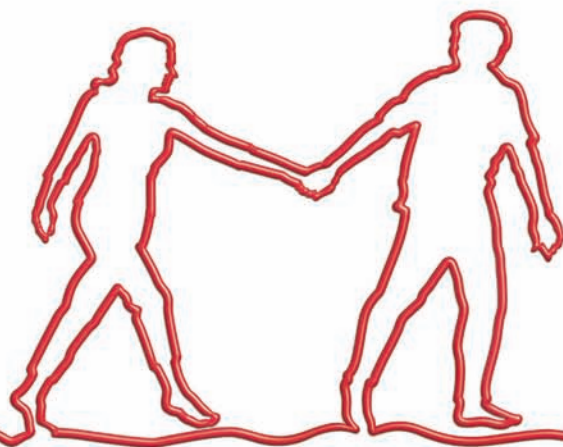
A KRAS-mutáció meghatározása

Intézetünkben a KRAS-mutáció meghatározására restriktív fragmensek kapilláris-elektroforézisét és direkt szekvenálást alkalmazunk. A mutációs státusz meghatározásának fontosabb lépéseit az 1. ábrán szemléltetjük. Ehhez első lépésben patológus által kijelölt, ismert tumorsejtarányú terület metszése történik mikrotommal, paraffinba ágyazott szövetből. A daganatos területet makrodisszekcióval dúsítjuk. Ezután a metszetekből DNS-t izolálunk, majd a 12-es és 13-as kodon vizsgálatához szükséges DNS-szakaszokat PCR-rel amplifikáljuk. A PCR reakció AmpliTaqGold PCR Master Mix (Applied Biosystems, Branchburg, NJ) és olyan primerek alkalmazásával történt, melyek új restriktív enzim hasítóhelyet eredményeznek a vad típusú allél amplifikációja során. A primerek bázissorrendje a 12-es kodon vizsgálatánál a következő: forward 5-GAA TAT AAA CTT GTG GTA GTT GGA CCT-3 és reverse 5-GGT CCT GCA CCA GTA ATA TG-3. A PCR lépései: 95°C 10

Roche

AVASTIN®

Több mint
800 000
colorectalis rákos beteg
kezelési
tapasztalata
világszerte¹



bizonyítottan
hosszabb túlélés,
több beteg számára²

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz-Rövidített alkalmazási előírás
Hatóanyag: bevacizumab. **Terápiás javallatok:** Az Avastin (bevacizumab) metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómás betegek kezelésére javasolt, fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinálva. Az Avastin paklitaxellel kombinálva javított a metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére. Az Avastin platina-alapú kemoterápiához hozzáadva, inoperábilis előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javasolt a hisztológiailag túlyomóan lapám-sejtes daganatok kivételével. Az Avastin interferon alfa-2a-val kombinálva az előrehaladott szilváz metasztatikus vesesejtes karcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javasolt. **Finanszírozott terápiás javallatok:** Metasztatikus colorectalis carcinoma elsővonalbeli kezelése fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinációban. HER2-negatív metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelése paclitaxel kombinációban. Inoperábilis előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló tüdő adenocarcinóma elsővonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinációban. **Adagolás és alkalmazás módja:** Az Avastint a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni. A kezelést ajánlatos az állapotbetegség progressziójáig folytatni. Az adagot mellékhatások jelentősége miatt nem ajánlott csökkenteni. Amennyiben indokolt, a kezelést véglegesen be kell fejezti, vagy átmenetileg fel kell függeszteni. Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma: Az Avastin javasolt adagja 5 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, illetve 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek: Az Avastin javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek: Az Avastin javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A kólika hórcső ovarium (CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység. **Terhesség:** **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatások lehetnek: hipertenzió, fáradtság vagy asthenia, hasmenés és hasi fájdalom. A leg súlyosabb mellékhatások lehetnek: gastrointestinális perforáció, vérzés, beleértve a tüdővérzést/haemoptysis is, mely gyakrabban fordul elő nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetében, artériás thrombocitopenia. A betegeknek fenn kell tartani az infúzió túlérzékenységi reakciók kialakulásának kockázatát, hasonlóan bármely más terápiás célból humanizált monoklonális antitestet tartalmazó infúzióhoz. Ha ilyen reakció fellép, az infúzió adagolását abba kell hagyni és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. Rendszeres szisztématis premedikáció nem indokolt. **Kiadathatóság:** Az egészségügyi 1997. évi CLIV. törvény (3. §-ának g) pontja szerinti rendelkezései szerinti jórészt szakképzett vagy főkezelő szakképzett nyújtó szolgáltatást által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer. **ITB támogatás:** Az egészségügyi Miniszter 35/2010. (V. 14.) EüM rendlete alapján, mely a 9/1993. (IV. 23.) NM rendelet módosítása alapján, mely megjelent a Magyar Közlöny 2010. évi 79. számában, az Avastin teljes finanszírozásban támogatott 2010. július 1-től. *Fogyasztói ára: 96.810 Ft/1x4 ml, 360.152 Ft/1x16 ml/* EU-ktv-i száma: EU/1/04/300/001(1x4ml), EU/1/04/300/002 (1x16ml) www.cep.hu. Publikus gyógyszertervezési Lakossági tájékoztató 2010. május 21. Kérjük tanulmányozza a részletes alkalmazási előírást (2011.03.24.) a gyógyszer alkalmazása előtt!

AVASTIN®
bevacizumab

Első az angiogenesis gátlásban

1. Summary bridging report to EMA, April 2010; 2. Hurwitz, et al. NEJM 2004

További információval rendelkezésére áll: Roche (Magyarország) Kft. 2045 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: +36 23 446 800, Fax: +36 23 446 86, e-mail: info@roche.hu, www.roche.hu

1. táblázat. Az Avastin-kezelés időpontja a terápia során a KRAS-mutáns illetve vad típusú daganatok esetében. A kezelési időpontok eloszlása a két csoportban nagyjából megegyezik

Avastin-kezelés	Összes	KRAS vad	KRAS mutáns
1. vonal	15	6	9
2. vonal	11	6	5
3. vonal	5	3	2
4. vonal	3	1	2
5. vonal	1	0	1

percen keresztül, majd 38 cikluson (95°C 1 percig, 55°C 1 percig, 72°C 2 percig) és végül 72°C 4 percen át. A kapott termékeket ezután BstnI (New England Biolabs, Beverly MA) enzimmel emésztjük 60°C-on 4 órán keresztül. A 13-as kodon vizsgálatánál a primerek bázissorrendje: forward 5-TAT AAA CTT GTG GTA GTT GGC CCT GGT-3 és reverse 5-GGT CCT GCA CCA GTA ATA TG-3. A PCR lépései: 95°C 10 percen keresztül, majd 38 cikluson (95°C 1 percig, 59°C 1 percig, 72°C 2 percig) és végül 72°C 4 percen át. A kapott termékeket ezután BglI (New England Biolabs) enzimmel emésztjük 37°C-on 4 órán keresztül. A restriktív enzim csak a vad típusú allélszekvenciát hasítja, a mutáns nem, ezáltal a mutációt tartalmazó termékek az emésztés után teljes hosszúságúak maradnak. A DNS-fragmenseket agaróz-gélelektroforézis alkalmazásával etídium-bromidos festéssel tettük láthatóvá. A mutáns allélt is tartalmazó mintákban a mutáns-vad arányt Experion Automated Electrophoresis System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) mikrokapillaris elektroforézis rendszer segítségével kvantifikáljuk. A szekvenálásához az agarózgélből izolált mutáns restriktív fragmenseket használjuk fel. A mutáció pontos meghatározását direkt szekvenálással végezzük egy Applied Biosystems 3130 Genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA) segítségével.

Beteganyag

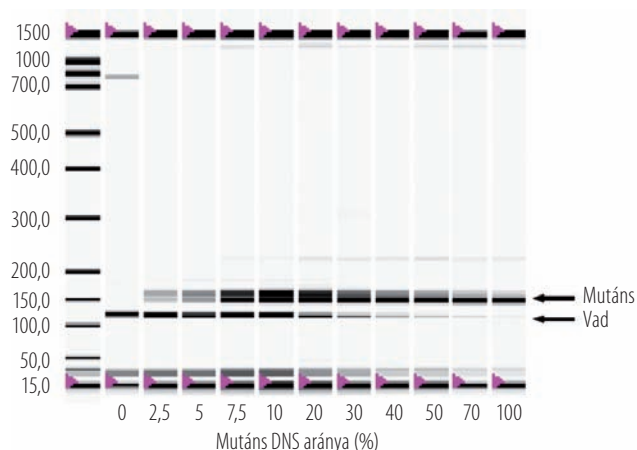
A betegpopuláció, amelynél a KRAS-mutációs státusz hatását vizsgáltuk az Avastin-terápia hatékonyságára, 35 májajtétes vastagbélrákos betegből állt, akiknél 2000 és 2008 között állították fel a diagnózist. Közülük 19 KRAS-mutáns és 16 vad típusú daganatos beteg volt. Mindannyian AVASTIN-FOLFIRI kombinált kezelést kaptak a terápia különböző szakaszaiban. Legtöbbször az 1. ill. 2. vonalban, néhány beteg a 3., 4., illetve 1 páciens az 5. vonalban, ahogy azt az 1. táblázat mutatja. A mutáns és vad típusú daganatok nagyjából azonos számban szerepeltek a különböző terápiás vonalak esetében.

EREDMÉNYEK

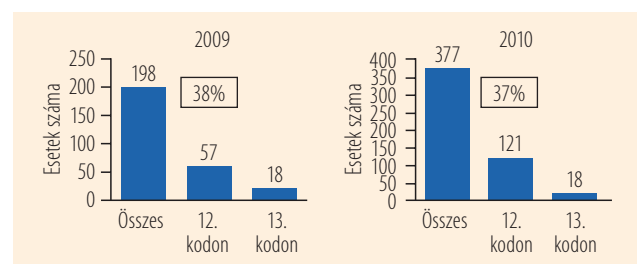
A KRAS gén 12. és 13. kodonjának mutációját PCR-alapú restriktív fragmens-elemzéssel vizsgáltuk, amely igen érzékeny módszer és minden, a vad típustól eltérő bázissorrendet érzékel. Az általunk alkalmazott restriktív fragmensek mikrokapillaris-analízisen alapuló módszer érzékenységét mutáns és vad típusú KRAS-t tartalmazó DNS-minták meghatározott arányú keverékével vizsgáltuk (2. ábra).

Ezen eredmények alapján a módszerrel már 2,5% mutáns DNS jelenlétét is biztonságosan érzékelhetjük. Intézetünkben 2009–2010-ben 575 kolorektális daganatban végeztük el a KRAS-mutáció meghatározását. Ebből 178 12. kodon és 36 13. kodon mutációt találtunk, így a mutációs gyakoriság 37 százalék volt (3. ábra). A 12. kodonban

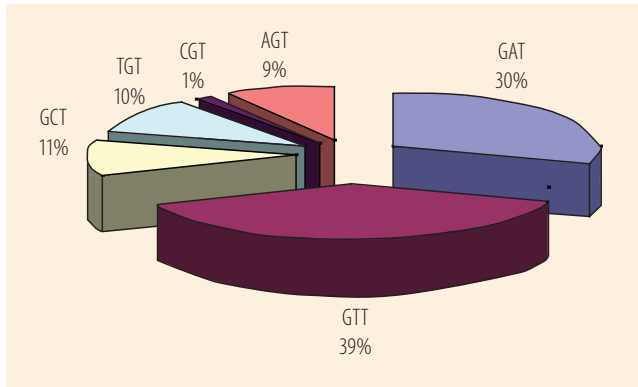
2. ábra. A kapillarselektroforézis módszer érzékenysége. Ismert KRAS-mutációt hordozó és vad típusú humán daganatos sejtvonalakból izolált DNS meghatározott arányú keverékével mértük meg, hogy melyik az a minimális mutáns-vad arány, amelyben az Experion kapillarselektroforézis rendszer segítségével a mutáns allélt még detektálható. Eredményeink alapján a 2,5% mutáns allélt tartalmazó mintában is azonosítható a mutáció.



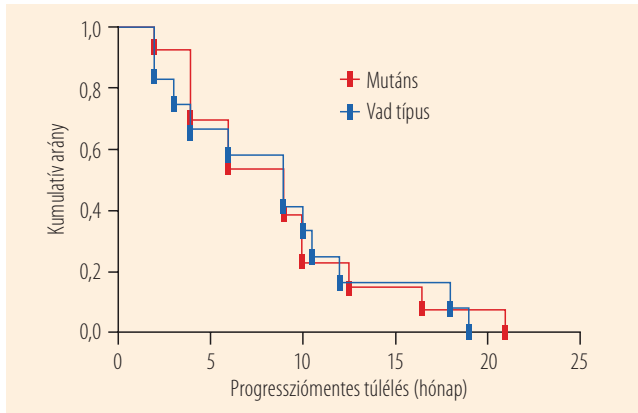
3. ábra. A KRAS-mutáció gyakorisága a vastagbél rosszindulatú daganataiban. A 2009. és 2010. évben elvégzett 575 vizsgálat alapján a KRAS-mutációs gyakoriság 37 százalék volt.



4. ábra. A mutáns KRAS allélokban előforduló báziscserék eloszlása. Az általunk vizsgált betegpopulációban a nemzetközi adatokhoz hasonlóan a 12. kodonban a GGT>GAT (30%) és a GGT>GTT (39%) mutációk voltak a leggyakoribbak. A 13. kodonban valamennyi esetben a GGC>GAC pontmutációt azonosítottuk.



5. ábra. A KRAS-mutációs státusz szerepe az Avastin-kezelés hatékonyságában. A progressziómentes túlélési adatok Kaplan-Meier analízise alapján nem volt szignifikáns különbség az Avastin-kezelésben részesült vad típusú illetve a mutáns KRAS-státuszú betegek között. A log-rank analízis alapján a p-érték 0,88 volt.



a GGT/GTT (39%) és a GGT/GAT (30%) mutációk a leggyakoribbak. Ezeken kívül még GCT-t, TGT-t, CGT és AGT báziscserét találtunk (4. ábra). A 13. kodon mutációi esetében mindig GAC báziscsere történt.

A harmincöt vastagbélrák között 16 KRAS vad és 19 mutáns volt. A progressziómentes túlélés 8,7 hónap lett a vad típusú eseteknél illetve 9,2 hónap a KRAS-mutáns eseteknél. A betegek progressziómentes túlélési görbéit log-rank analízissel hasonlítottuk össze. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két betegpopuláció között ($p=0,88$) (5. ábra).

MEGBESZÉLÉS

Mivel a KRAS-mutáció a vastagbél rosszindulatú daganataiban komoly prognosztikus értékkel bír, valamint az anti-EGFR célzott terápia esetében egyértelműen negatív prediktív faktor, eme mutáció rutin vizsgálata indokolt. Az Intézetünkben megvizsgált közel hatszáz daganat alapján a mutáció előfordulási gyakorisága (37%) nagyjából meggyezik más európai országok adataival (1, 3). További klinikai paraméterek felhasználásával a KRAS-mutáció hazai betegpopulációra vonatkozó prognosztikus jelentőségének vizsgálata is lehetővé válna.

Az érképződés gátlásának terápiás jelentősége egyre növekszik a daganatok terápiája során, így fontos a megfelelő prediktív markerek kidolgozása. Mivel a KRAS-mutáció befolyásolja a daganatos sejtek által termelt angiogén faktorokat (7, 11), felvetődik a kérdés, mi e mutáció szerepe az érképződés gátlására adott terápiás válaszban. A vizsgálatunk eredménye alapján a KRAS-mutációs státusz nem befolyásolta a progressziómentes túlélést az Avastin-kezelésben is részesülő betegek körében. Az eredményeink egybehangzóak két korábbi vizsgálat eredményével, amelyekben az Avastin-kezelés KRAS-mutáns betegek esetében is javította a teljes- és a progressziómentes túlélést (5, 6).

Ugyanakkor fontos felhívni a figyelmet arra a tényre, hogy amennyiben a KRAS-mutáns státusz rosszabb prognózist eredményez, akkor az Avastin-terápia esetében nagyobb mértékben javította a túlélést. Éppen ezért tervezzük a vizsgálatainkat kibővíteni az újabban diagnosztizált esetekkel, így nagyobb betegpopuláción, az Avastin-kezelés különböző terápiás vonalakban történő alkalmazásának figyelembevételével, hosszabb nyomon követéssel és a teljes túlélés vizsgálatával pontosabban meghatározható a kapcsolat a KRAS-státusz és az anti-angiogén terápia hatékonysága között.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezt a munkát az MKOT és az OTKA-CNK-77649 valamint OTKA-MOB-80325 pályázatok támogatták.

IRODALOMJEGYZÉK

- Ahluquist T, Bottillo I, Danielsen SA, et al. RAS signaling in colorectal carcinomas through alteration of RAS, RAF, NFI, and/or RASSF1A. *Neoplasia* 10:680–686, 2 p following 686, 2008
- Bodoky G. Az angiogenezis gátlásának szerepe a vastagbél- és végbélrák kezelésében. *Magyar Onkológia* 51:139–144, 2007
- Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 14:4830–4835, 2008

4. Guba M, Seeliger H, Kleespies A, et al. Vascular endothelial growth factor in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 19:510–517, 2004
5. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 14:22–28, 2009
6. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 97:981–989, 2005
7. Liang JT, Huang KC, Jeng YM, et al. Microvessel density, cyclo-oxygenase 2 expression, K-ras mutation and p53 overexpression in colonic cancer. *Br J Surg* 91:355–361, 2004
8. Otrrock ZK, Hatoum HA, Musallam KM, et al. Is VEGF a predictive biomarker to anti-angiogenic therapy? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010 [Epub ahead of print]
9. Saranadasa M, Wang ES. Vascular endothelial growth factor inhibition: conflicting roles in tumor growth. *Cytokine* 53:115–129, 2010
10. Timar J, Hegedus B, Raso E. KRAS mutation testing of colorectal cancer for anti-EGFR therapy: dogmas versus evidence. *Curr Cancer Drug Targets* 10:813–823, 2010
11. Zhang X, Gaspard JP, Chung DC. Regulation of vascular endothelial growth factor by the Wnt and K-ras pathways in colonic neoplasia. *Cancer Res* 61:6050–6054, 2001

Magyar Onkológusok Társasága XXIX. kongresszusa 2011. november 10–12.



FONTOS HATÁRIDŐK:

Absztrakt beküldési határidő 2011. június 30.

Kedvezményes részvételi díj
fizetésének határideje 2011. június 30.

www.oncology.hu/mot2011



Budapest Congress
and World Trade Center
www.oncology.hu/mot2011