



NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos tudományos folyóirata

Főszerkesztő: Bősze Péter dr.

TARTALOM

AZ EURÓPAI RÁK ISKOLA BUDAPESTI SZIMPÓZIUMA KÖZLEMÉNYEK		
	Basic principles of cancer molecular genetics <i>Jeff Boyd, Ph.D</i>	109
	Techniques in cancer molecular genetics: a primer for practicing clinicians <i>Jeff Boyd, Ph.D</i>	115
	Cancer susceptibility genes in heritable cancer syndromes <i>Edith Oláh, Ph.D</i>	119
	The management of familial ovarian cancer <i>Emma White, R.G.N., James Mackay, M.D</i>	129
	The management of familial colorectal cancer <i>James Mackay, M.D</i>	133
	Clinical and social implications of genetic testing for breast, ovarian and colorectal cancer susceptibility genes <i>G. Larry Maxwell, M.D., Michael Carney, M.D., Andrew Berchuck, M.D.</i>	139
	Genetics of cervical cancer: clinical implications <i>Péter Bősze, M.D.</i>	145
	Genetic alterations in endometrial cancer <i>Andrew Berchuck, M.D., G. Larry Maxwell, M.D., John Risinger, Ph.D.</i>	153
	Genetics of gynecologic sarcomas: clinical implications <i>Jeff Boyd, Ph.D.</i>	159
	Gene therapy for cancer <i>Karol Sikora, M.D.</i>	163
	Closing remarks <i>Sándor Eckhardt, M.D.</i>	167
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK		
	A petefészekrák szűrővizsgálatainak költséghatékonysági vizsgálata <i>Nicole Urban, Sc.D., Charles Drescher, M.D., Lauren Clarke, M.S., Nancy Kiviat, M.D.</i>	169
	Az intraperitonealis kemoterápia helye a petefészekrák kezelésében <i>Maurie Markman, M.D.</i>	181
FOLYAMATOS ORVOSTOVÁBBKÉPZÉS	A medence és a hashártya mögötti terület nőgyógyász-sebészeti vonatkozásai (2) <i>Bősze Péter dr.</i>	187
RENDEZVÉNY HÍRMONDÓ		199

**A Magyar
Nőgyógyász
Onkológusok
Társaságának
vezetősége**

ÖRÖKÖS TISZTELETBELI ELNÖK

Prof. Dr. Gáti István

ELNÖK

Prof. Dr. Bösze Péter

TITKÁR

Prof. Dr. Gardó Sándor

TAGOK

Dr. Berbik István,
Prof. Dr. Bodó Miklós,
Prof. Dr. Doszpod József,
Prof. Dr. Eckhardt Sándor,
Dr. Hernádi Zoltán,
Dr. Karácsony István,
Prof. Dr. Kovács László,
Dr. Krommer Károly,
Prof. Dr. Papp Zoltán,
Dr. Ungár László



A logót Mátyássy László tervezte. Egy nyolcszögből (octogon) és egy mandula alakú részből, ún. mandorla-ból áll. Az oktagon, vagyis a nyolcas szám az átváltozást (megújulást, újra születést), a mandorla pedig a szeméremtestet jelöli. A logo a női nemi szervek átváltozásának (pl. ismeretlen kimenetelű rákos megbetegedés) jelképe.

The embleme, designed by László Mátyássy, symbolizes a transition related to the female genital system, such as gynecologic cancer of unknown outcome. It is composed of an octogon and a mandorla. Octogon means eight, which is the number of transition (renewal, rebirth), the mandorla is an almond-shape aureole representing the vulva.

NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja
Official Journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists

ALAPÍTÓ ÉS FŐSZERKESZTŐ

Founding Editor and Editor-in-Chief

Prof. Dr. Bösze Péter

TISZTELETBELI FŐSZERKESZTŐ

Honorary Editor-in-Chief

Prof. Dr. Gáti István

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Editorial Board

Dr. Artner Attila, Dr. Berbik István,
Prof. Dr. Bodó Miklós, Dr. Borsi Máté,
Prof. Dr. Doszpod József,
Prof. Dr. Eckhardt Sándor, Prof. Dr. Gardó Sándor,
Dr. Hernádi Zoltán, Dr. Karácsony István,
Prof. Dr. Kovács László, Dr. Krivácsi Gábor,
Dr. Krommer Károly, Prof. Dr. László János,
Prof. Dr. Papp Zoltán, Prof. Dr. Paulin Ferenc,
Dr. Pálfalvi László, Dr. Ungár László, Dr. Vass János

A Nőgyógyászati Onkológia (ISSN 1219-9079) 4 havonta jelenik meg 1400 példányban. Kiadó: Primed-X Kiadó. Cím: 1301 Budapest, Pf. 46. Tel/Fax: (36 1) 275-2172. Felelős szerkesztő: Ángyánné Vincze Judit, tördelés: Czinege Mária, nyomdai kivitelezés: VISIT Kft., Budapest.

Előfizetés. Előfizetési díj egy évre egyéneknek 1000 Ft + 12% ÁFA, közületeknek 3000 Ft + 12% ÁFA. A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága a tagsági díj befizetése esetén a lapot tagjainak térítésmentesen megküldi.

Hirdetés. Tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz.

Szerzői jog és másolás. Minden jog fenntartva. A lapban megjelent valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármilyen formában történő másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

HUNGARIAN JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Official Journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists

VOLUME 2, NUMBER 2, 107-202 August, 1997

This number contains the proceedings published as review articles of the following European School of Oncology course

Molecular genetics in gynecologic and breast cancer and its clinical implications: bridging the gap

Under the auspices of the Hungarian Academy of Sciences

November 21st-22nd, 1997, Budapest, Hungary



CHAIRPERSONS: ANDREW BERCHUCK, M.D. – PÉTER BÖSZE, M.D. – SÁNDOR ECKHARDT, M.D. – EDIT OLÁH, PH.D.

Organized jointly with the Federation of Hungarian Medical Societies



and the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists

FACULTY

Andrew Berchuck Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

Jeff Boyd Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

Péter Bösze Saint Stephen Hospital, Budapest, Hungary

Sándor Eckhardt National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

James Mackay University of Cambridge, Cambridge, UK

Edith Oláh National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

Karol Sikora Royal Postgraduate Medical School, London, UK

HOST INSTITUTIONS László Ungár, M.D., Saint Stephen Hospital and Péter Krasznai, M.D., Péterfy S. Hospital Budapest, Hungary. We are deeply thankful to Alberto Costa, M.D., Director of the European School of Oncology, for his continuous and friendly support. On behalf of the participants, our colleagues and patients I wish to express my sincere gratitude to the Ministry of Welfare and to the Hungarian Academy of Sciences for the understanding of the significance of the European School of Oncology Course held in Budapest in terms of education of the Hungarian medical doctors and in terms of patients care. I thank the generous support of the Ministry of Welfare and the Hungarian Academy of Sciences, and acknowledge the very kind assistance of Katalin Novák and Katalin Sárkány. I am also obliged to Szilveszter E. Vizi, M.D., Vice-president of the Hungarian Academy of Sciences, for delivering the Opening Address. The organizers extend their sincere thanks to the Sponsor Companies. Without their contribution this ESO course could not have been organized.

GOLD SPONSOR COMPANIES Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára, Országos Műszaki és Fejlesztési Bizottság, Schering-Plough

SPONSOR COMPANIES Bankaritás, Bristol-Myers Squibb Company-Pharmavit Rt, Egis Gyógyszergyár Rt, Ewopharma Információs Iroda, Janssen-Cilag, Mölnlycke Kft, OM Laboratories, Rhône-Poulenc Rorer, Schering AG, Yamanuchi Europe. We are also grateful to Judit Balázs, M.D., János Botos, Boldizsár and Ildikó Bösze, Margit Csizmadia, Éva Duray, M.D., György S. Elek, János Eröss, M.D., László Erös, M.D., Zolt Fehér, Mark Fenwick, Katalin Géher, Ágnes Gergely, M.D., András Györi, Ferenc Hetényi, M.D., László Kornya, M.D., Zoltán Kovács, M.D., Ágnes Kutas, Lajos Megyeri, Katalin Molnár, M.D., Katalin Novák, Kálmán Pannonhalmi, Péter Sándor, Zita Siminszky, M.D., Mrs Henrik Stiránszki, M.D., Péter Wolff, Katalin Závoda

Péter Bösze

ADDITIONAL CONTENTS

REVIEW PAPERS

Cost-effectiveness analysis of ovarian cancer screening strategies 169
Nicole Urban, Sc.D., Charles Drescher, M.D., Lauren Clarke, M.S., Nancy Kiviat, M.D.

Current status of intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer 181
Maurie Markman, M.D.

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

The pelvis and the retroperitoneal space: surgical-anatomy for gynecologic oncologists (2) 187
Péter Bösze, M.D.

FORTHCOMING MEETINGS

199

A large, smooth, light-colored stone, likely a projectile point, shown against a black background. The stone is triangular in shape with rounded corners and a textured surface. It is illuminated from the left, creating a bright highlight on its left side and a dark shadow on its right side.

pont ott hat, ahol az emezis kezdődik ⁽¹⁾
célbatalál, és erősen kötődik ⁽²⁾
a sikeres kezelések aránya kiemelkedően magas ⁽³⁾
a betegek elsőként választott szere ⁽⁴⁾
adagolása egyszerű és költséghatékony ⁽¹⁾

Kérjük vágja le ezt a szelvényt és küldje vissza az alábbi címre: SmithKline Beecham Kft. Pharma, Budapest 1023, Frankel Leo út 30-34.

AZ EURÓPAI RÁK ISKOLA BUDAPESTI SZIMPÓZIUMA KÖZLEMÉNYEK

Basic principles of cancer molecular genetics

JEFF BOYD, PH.D.

Department of Surgery and Human Genetics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

INTRODUCTION The question of how cancer arises remains one of the most fundamental and complex problems in all of human biology. Understanding cancer will ultimately require an understanding of „what makes a cell a cell” (1). Historically, many theoretical models have received temporary favor in efforts to empirically address the problem of cancer etiology, including those founded upon the action of environmental agents, chemical carcinogens, viruses, somatic chromosomal abnormalities, and congenital predisposition. We now know that all of these paradigms are in fact correct by virtue of their convergence into the genetic paradigm: cancer is the result of an accumulation of mutations in genes that govern the tumor phenotype (2).

There is unlikely to exist, now or ever, a more robust biological paradigm than the genetic basis of human cancer development. The genetic foundation of carcinogenesis was implied by some of the earliest practitioners of cancer cell biology and cytogenetics. In the mid-nineteenth century, Rudolph Virchow recognized that metastatic cancer cells resemble those of the primary tumor and that all cells of a tumor may arise from a single progenitor cell. Thus, the neoplastic phenotype is heritable from one tumor cell generation to the next, leading to the aphorism „*omnis cellulae cellula*”. In the early 1900s, *Theodor Boveri* extended this concept to the cytogenetic level, suggesting that gains and losses of specific chromosomes from abnormal segregation might lead to abnormal cell division and other aspects of the cancer phenotype (3). Not until the discovery of DNA and elucidation of the genetic code, however, was it possible to begin defining the molecular basis

of tumorigenesis in terms of specific mutations in specific genes. In the two decades since *Bishop and Varmus* (4) described the first vertebrate oncogene, the genetic paradigm has been defined in sufficient detail such as to allow an unprecedented optimism regarding our understanding of cancer and thus our ability to diagnose it, provide more accurate prognoses, and ultimately, to more effectively treat it.

It is impossible to summarize the vast literature on cancer molecular biology in one chapter. Since genetic mutations are the central etiologic factor in tumorigenesis, a chapter such as this must include the basic principles of cancer molecular genetics, including evidence for the multistep, multigenic basis of tumorigenesis, and a summary of our current state of knowledge regarding the genes involved in this process. Molecular carcinogenesis is intimately linked to perturbations in cell cycle regulation, and an overview of the enormous progress recently made in this area will also be presented. This chapter will complement others in this volume focusing on laboratory techniques for molecular genetic analyses and the molecular genetics of specific cancer types and hereditary syndromes.

PRINCIPLES OF CANCER MOLECULAR GENETICS All cancers are genetic in origin, in the sense that the driving force of tumor development is genetic mutation. A given tumor may arise through the accumulation of mutations that are exclusively somatic in origin, or through the inheritance of a mutation(s) through the germline, followed by the acquisition of additional somatic mutations. These two genetic scenarios distinguish what are colloquially referred to as sporadic and hereditary cancers, respectively (*Figure 1*). While the neoplastic phenotype is partially derived from epigenetic alterations in gene expression, the sequential mutation of cancer-related genes, with their subsequent selection and accumulation in a clonal population of cells, are the determinant factors in regard to whether a tumor develops and the time required

Address correspondence to:

Jeff Boyd, Ph.D.

Department of Surgery and Human Genetics,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Ave., New York, NY 10021 USA
Phone (1 212) 639 8608 Fax (1 212) 717 3538
E-mail boydj@mskcc.org

Table 1. Summary of representative oncogenes mutated in human solid cancers

Gene	Chromosomal location	Function	Mutation	Tumor ^a
<i>RAS</i> (<i>K</i> -, <i>H</i> -, <i>N</i> -)	12p12, 11p15, 1p13	Membrane-associated GTPase; signal transduction	Point mutation (codons 12, 13, or 61)	Many
<i>ERBB-2</i>	17q12-q21	Transmembrane tyrosine kinase receptor	Gene amplification	Breast, ovary, endometrium
<i>MYC</i> (<i>C</i> -, <i>N</i> -, <i>L</i> -)	8q24, 2p24, 1p34	Transcription factor	Gene amplification	C: many N: neuroblastoma L: lung
<i>MDM2</i>	12q14-q15	p53-binding protein	Gene amplification	Sarcomas
<i>RET</i>	10q11	Transmembrane tyrosine kinase receptor	Point mutation	Endocrine
<i>MET</i>	7q31	Transmembrane tyrosine kinase receptor	Point mutation	Renal
<i>CCND1</i> (<i>cyclin D1</i>)	11q13	Cell cycle regulator	Gene amplification	Many

^aCarcinoma, unless otherwise specified.

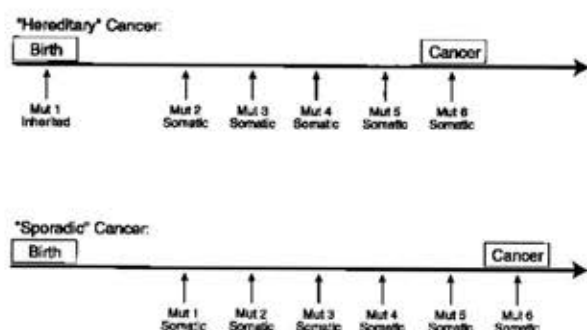


Figure 1. All cancers are genetic. "Hereditary" cancers differ from "sporadic" cancers by virtue of association with a predisposing mutation inherited through the germline. In contrast, all of the mutations associated with sporadic tumorigenesis are acquired somatically

for its development and progression. The data to support this multistep, multigenic paradigm are extensive (5-8), but perhaps the most compelling evidence is that the age-specific incidence rates for most human epithelial tumors increase at roughly the fourth to eighth power of elapsed time, suggesting that a series of four to eight genetic alterations are rate-limiting for cancer development (9).

Genetic alterations in cancer cells have thus far been described in two major families of genes: oncogenes (10) and tumor-suppressor genes (11). Proteins encoded by oncogenes may generally be viewed as stimulatory and those encoded by tumor-suppressor genes as inhibitory to the neoplastic phenotype; mutational activation of proto-oncogenes to oncogenes and mutational inactivation of tumor-suppressor genes must both occur for cancer development to take place. Proto-oncogene mutations are nearly always somatic; two known exceptions involve the *RET* and *MET* proto-oncogenes, mutations

of which may be inherited through the germline, predisposing to multiple endocrine neoplasia type 2 (12), and papillary renal carcinoma (13), respectively. Tumor-suppressor gene mutations may be inherited or acquired somatically. Other than the above-noted exceptions, all hereditary cancer syndromes for which predisposing genes have been identified are linked to tumor-suppressor genes.

ONCOGENES Oncogenes result from gain-of-function mutations in their normal cellular counterpart proto-oncogenes, the normal function of which is to drive cell proliferation in the appropriate contexts. Activated oncogenes behave in a dominant fashion at the cellular level, that is, cell proliferation or development of the neoplastic phenotype is stimulated following the mutation of only one allele. This class of genes was originally discovered through studies of the mechanism of retroviral tumorigenesis (14), which involves viral transduction of the vertebrate proto-oncogene and re-integration into the host genome under the transcriptional control of viral promoters, such that expression is constitutive and thus oncogenic. The most common mechanisms for mutational activation of human proto-oncogenes are gene amplification, typically resulting in overexpression of an otherwise normal protein product, point mutation, generally leading to constitutive activation of a mutant form of the protein product, and chromosomal translocation, which usually results in juxtaposition of the oncogene with the promoter region of a constitutively expressed gene, thus resulting in overexpression of the oncogene-encoded protein. This latter mechanism is most common in hematopoietic malignancies while the first two are more common in solid cancers. The oncogenes most relevant to human solid malignancies, their mechanism of activation, biochemical function, and the tumor types most often affected by each are summarized in Table 1.

Table 2. Summary of representative tumor suppressor genes mutated in human solid cancers

Gene	Chromosomal location	Function	Tumors ^a Hereditary	Sporadic
<i>RB1</i>	13q14	Cell cycle regulator	Retinoblastoma, osteosarcoma	Retinoblastoma, sarcomas, bladder, breast, lung
<i>WT1</i>	11p13	Transcription factor	Wilms tumor	Wilms tumor
<i>P53</i>	17p13	Transcription factor; regulator of cell cycle, apoptosis	Li-Fraumeni syndrome	Many
<i>APC</i>	5q21-q22	Signal transduction	Familial adenomatous polyposis	Colorectal, gastric
<i>VHL</i>	3p26-p25	Transcriptional elongation	von Hippel-Lindau syndrome	Renal
<i>hMSH2, hMLH1, hPMS2</i>	2p16, 3p21, 7p22	DNA mismatch repair	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome	Colorectal, endometrial
<i>BRCA1</i>	17q12-21	Transcription factor; DNA repair	Breast, ovary, prostate	Ovary (rare)
<i>BRCA2</i>	13q12	DNA repair	Breast, ovary, others	Ovary (rare)
<i>NF1</i>	17q11	Negative regulator of Ras	Neurofibromatosis	None
<i>DPC4</i>	18q21	TGF- β signalling pathway	None	Pancreatic
<i>CDKN2A (p16)</i>	9p21	Negative regulator of cyclin D	Melanoma	Many

^aCarcinoma, unless otherwise specified.

TUMOR-SUPPRESSOR GENES The protein products of tumor-suppressor genes normally function to inhibit cell proliferation and are inactivated through loss-of-function mutations. Knudson's (15) two-hit model established the paradigm for tumor-suppressor gene recessivity at the cellular level, wherein both alleles must typically be inactivated in order for a phenotypic effect to be observed. The most common mutations observed in tumor-suppressor genes are point mutations, either missense or nonsense, microdeletions or insertions of one or several nucleotides causing frameshifts, large deletions, and rarely, translocations. A mutation in one allele, whether germline or somatic, is then revealed following somatic inactivation of the homologous wild-type allele. In theory, the same spectrum of mutational events could contribute to inactivation of the second allele, but what is typically observed in tumors is homozygosity or hemizygosity for the first mutation, indicating loss of the wild-type allele. As originally demonstrated for the retinoblastoma susceptibility gene (16), loss of the second allele may occur through mitotic nondisjunction or recombination mechanisms, or large deletions. This so-called loss of heterozygosity (LOH) has become recognized as the hallmark of tumor-suppressor gene inactivation at particular genomic locus. Table 2 summarizes the known tumor-suppressor genes, their chromosomal locations, suspected biochemical functions, and the hereditary and

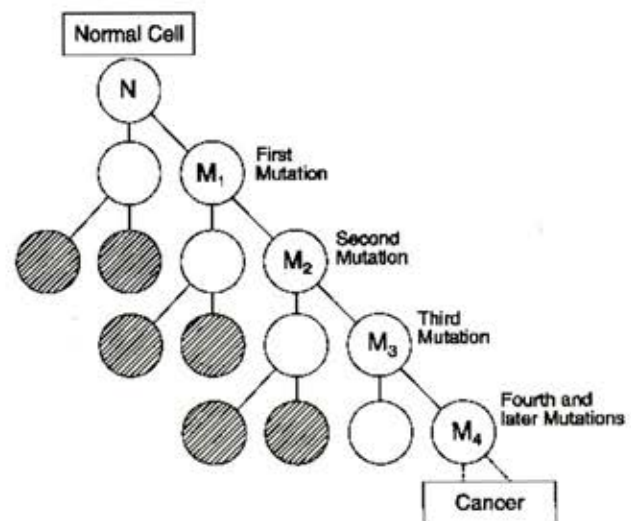


Figure 2. Model of clonal evolution in neoplasia. Following the initiating mutation in a normal cell, stepwise genetic mutations and selective pressures result in a cancer consisting of a clonal population of cells all derived from the original progenitor cell. Each critical mutation in the evolving tumor may be viewed as having provided a selective advantage leading to clonal expansion

sporadic tumors with which they are most commonly associated.

GENOTYPE TO PHENOTYPE A human cancer represents the endpoint of a long and complex process involving multiple changes in genotype and phenotype. Human solid tumors are monoclonal in nature; every cell in a given malignancy may be shown to have arisen from a single progenitor cell. As proposed by *Nowell* (17), the process through which a cell and its offspring sustain and accumulate multiple mutations, with the stepwise selection of variant sublines, is known as clonal evolution or clonal expansion (*Figure 2*). A long-term goal in studying the molecular genetics of a particular tumor type is to catalogue the specific genes that are affected by mutations, the relative order in which they are affected (if any), and ultimately, to use this molecular blueprint to improve methods of diagnosis, prognostication, and treatment. This task will undoubtedly prove difficult, however, as a defining characteristic of cancer is genetic instability (18). There are multiple types of such instability, operative at both the chromosomal and molecular levels. Distinguishing the genetic mutations that are simply the byproduct of genetic instability from those are critical to the neoplastic phenotype or, indeed, responsible for increasing genetic instability of one form or another is among the greatest challenges to be faced in cancer research.

The greatest progress in this context has clearly been achieved for colorectal cancer, and a model has been proposed that applies molecular detail for this particular cancer type to the general paradigm of multistep tumorigenesis and clonal evolution. In addition to the recent demonstration that most colon cancer cell lines are affected by one of two types of genetic instability (19), specific molecular genetic alterations have been shown to occur at discrete stages of neoplastic progression in the colon – for example, mutation of the APC tumor-suppressor gene at a very early stage of hyperproliferation, mutation of the K-RAS oncogene in the progression of early to intermediate adenoma, and mutation of the P53 tumor-suppressor gene in the progression of late adenoma to carcinoma (20). Several features of colorectal cancer facilitate this type of characterization, including the well-defined histopathologic progression of normal colonic epithelium to cancer and the accessibility of the various premalignant lesions for molecular analyses, as well as the occurrence of some of these genetic mutations in unusually large fractions of all colorectal tumors. The model is limited in applicability to other cancer types, however, as nonmalignant precursor lesions for many solid tumor types (e.g., ovarian cancer) are not readily detectable, and few molecular genetic changes have been described that occur in major fractions of other cancer types.

THE CELL CYCLE Although cancer cells possess many abnormal properties, deregulation of the normal constraints on cell proliferation lies at the heart of malignant transformation. A tumor may increase in size through any one of three mechanisms involving alterations pertaining to the cell cycle: short-

ening of the time of transit of cells through the cycle, a decrease in the rate of cell death, or the re-entry of quiescent cells into the cycle. In most human cancers, all three mechanisms appear to be important in regulating tumor growth rate, a critical parameter in determining the biological aggressiveness of a tumor (21). The classical cell cycle model, consisting of a DNA synthesis (S) phase, a mitosis (M) phase, and two gap (G^1 and G^2) phases, has now been elucidated in molecular detail (*Figure 3*). Critical components of the cycle include the cyclins, cyclin-dependent kinases, inhibitors of cyclin-dependent kinases, and the Rb, p53, and E2F proteins. Many of the protein products of oncogenes and tumor-suppressor genes are directly linked to biochemical pathways involving growth factor signalling and control of progression through the cell cycle.

The current model of cell cycle control holds that the transitions between different cell cycle states are regulated at checkpoints (22). A first crucial step in the cell cycle occurs late in the G^1 phase at the so-called restriction point, when a cell commits to completing the cycle (23). In order to pass through this point and enter S phase, growth promoting signals transduced from the cell surface to the nucleus cause a rapid and transient elevation in the levels of D-type cyclins (in early G^1) and cyclin E (in late G^1). There are three forms of cyclin D, which are in part cell-type specific; most cells express D3 and either D1 or D2 (24). These cyclins combine with and activate enzymes known as cyclin-dependent kinases (CDKs), primarily CDK4 with the D-type cyclins and CDK2 with cyclin E. CDK4 transfers phosphate groups from ATP to the Rb tumor-suppressor protein. Rb is hypophosphorylated throughout the G^1 phase, phosphorylated just before S phase, and remains hyperphosphorylated until late M phase (25). The Rb protein binds to and sequesters transcription factors critical for the G^1 to S transition, notably E2F, and their release following Rb phosphorylation leads to the expression of genes responsible for further cell cycle progression (26). It is postulated that the cyclin D-CDK4 complex regulates progression through G^1 , while the cyclin E-CDK2 complex regulates the G^1 -S transition (27).

Various CDK inhibitor (CDKI) proteins also play a crucial role in the process of G^1 progression (27-28). Among these are proteins known as p15 (INK4B or MTS2), p16 (INK4 or MTS1), p21 (SDI1 or WAF1), and p27 (Kip1). The CDKIs act through the formation of stable complexes with cyclin-CDK dimers, disrupting the catalytic function of CDKs. All four of these CDKIs bind to the cyclin D-CDK4/6 dimers, while p21 and p27 also associate with the cyclin E-CDK2 dimer. Several factors are known to regulate expression of the CDKI proteins. TGF- β causes a rapid increase in levels of p15 and p27 mRNA and protein, indicating that these CDKIs are responsible for arresting cells in G^1 in response to this anti-

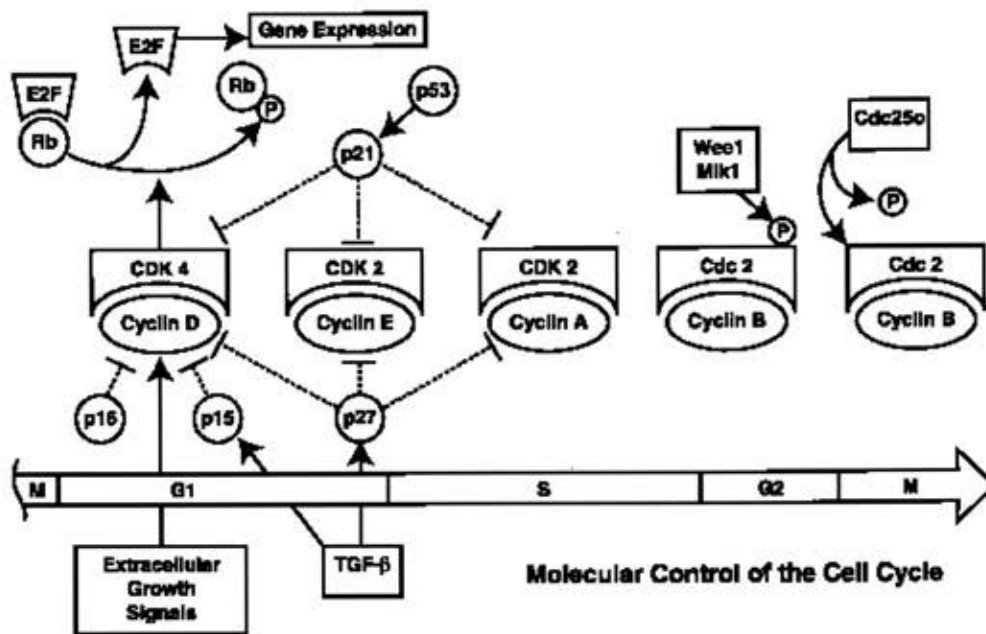


Figure 3. Molecular control of cell cycle progression. A linear version of the various states of the cell cycle is shown with the various cyclin/cyclin-dependent kinase complexes corresponding to the stages they control

itogenic cytokine. The E2F transcription factor upregulates p16 expression, suggesting the presence of a feedback loop wherein repression of p16 expression by Rb hypophosphorylation leads to increased activity of CDK4 and phosphorylation of Rb. Transcriptional regulation of p21 is accomplished primarily by the p53 tumor-suppressor protein, but may be affected by various activated growth factor receptors as well.

The cyclin E-CDK2 complex mediates progression out of G¹, and cyclin A expression increases dramatically with the onset of S phase. Cyclin A-CDK2 function then appears to be required for ongoing DNA replication, and again for the G²/M transition. Available evidence suggests that the cyclin A-CDK2 complex participates in the assembly, activation, or regulation of DNA replication structures (29). An additional function of cyclin A may be in programmed cell death (28). The activity of cyclin A-dependent protein kinases is increased in cells undergoing apoptosis, and overexpression of cyclin A induces apoptosis in low serum.

Passage through G² and traversal of the G²/M checkpoint are mediated by cyclins B1 and B2 in complexes with the Cdc2 kinase (30). Cyclin B-Cdc2 complexes accumulate in an inactive state during S and G² phases. The Cdc2 kinase component is kept inactive through phosphorylation by Wee1/Mik1-related protein kinases. At the end of G², a phosphatase known as Cdc25C dephosphorylates and activates Cdc2, allowing the transition into mitosis. In normal cells, DNA damaged by radiation or alkylating agents prevents dephosphorylation of Cdc2, resulting in a G² arrest. Several ubiquitin-dependent

proteolysis events, including the destruction of B-type cyclins, allow the cell to progress completely through mitosis and complete the cell cycle.

Clearly, there are many points in this cell cycle where mutational activation or hyperactivity of cyclins and their associated kinases, or mutational inactivation or hypoactivity of CDKs would be expected to exert an oncogenic stimulus. Both cyclins and CDKs are represented on the list of genes mutated in human cancers, and aberrant expression or activity of these proteins are common in tumors of many types. The gene encoding cyclin D1, CCND1, is located on chromosome 11q13 in a region that is amplified in several cancers. Amplification and overexpression are observed most commonly in carcinomas of the breast, lung, stomach, and esophagus, while overexpression alone is seen in a much larger number of cancers (27,31). This oncogene has also been designated PRAD1 because of its overexpression resulting from a translocation in benign parathyroid adenomas, and as BCL1 because of a different translocation leading to its overexpression in certain B cell lymphomas.

The gene encoding p16, CDKN2A, is located on chromosome 9p21 in a region that is deleted in many solid tumor types. This tumor-suppressor gene is most often disrupted by large homozygous deletions, but may also be inactivated through point mutations (27,32). Germline mutations of CDKN2A are also responsible for the majority of the familial melanoma kindreds that show genetic linkage to chromosome 9p21 (33-34). In humans, the genes encoding p16 and p15 lie in tandem

on chromosome 9p, and homozygous deletions that include both genes have been observed in several tumor types (27).

Two prototypical human tumor-suppressor genes, RB1 and P53, encode proteins that play pivotal roles in G₁/S cell cycle progression. Both molecules participate in biochemical pathways that eventually converge on regulation of the E2F transcription factor. Inactivating mutations of P53 are the most common molecular genetic alterations known in human cancers. Loss of p53 function leads to reduced levels of p21 and hyperactivity of both cyclin D-CDK and cyclin E-CDK complexes, hyperphosphorylation of Rb, and elevated levels of E2F. Mutational inactivation of the RB1 gene itself, which is seen in several tumor types, would have the same end result; in addition to retinoblastomas and osteosarcomas that are seen in patients with inherited RB1 mutations, sporadic retinoblastomas and sarcomas, most if not all small cell lung carcinomas, and a portion of non-small cell lung, bladder, and breast carcinomas exhibit somatic RB1 mutations (11).

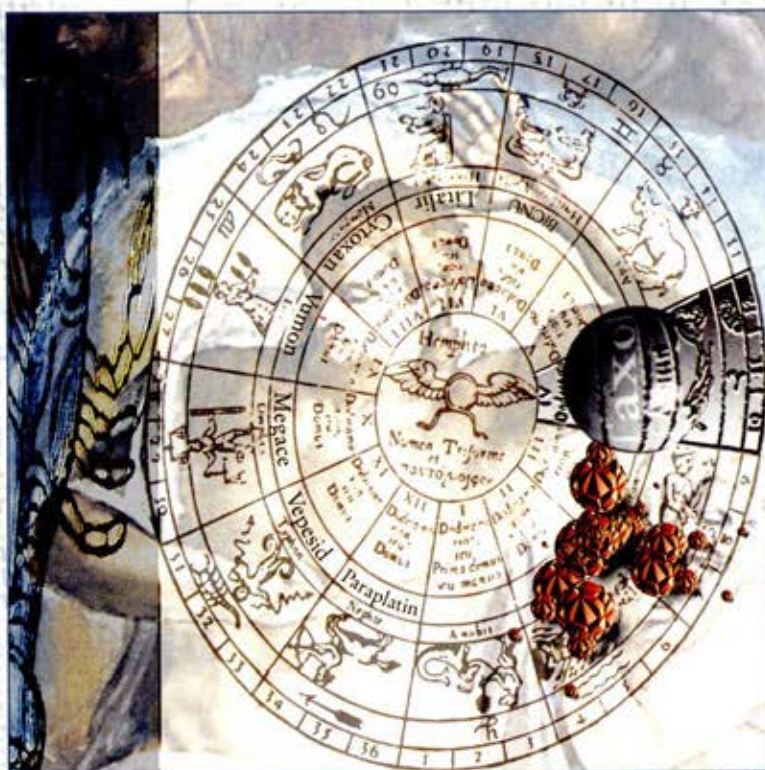
The molecular targets of E2F and its related transcription factors are becoming known in increasingly greater detail (35-36), providing a coherent view of the pathway through which Rb and p53 converge in negative control of the cell cycle progression. Binding sites for E2F are present in genes implicated in the induction of S phase, including those encoding thymidine kinase, the proto-oncogenes MYC and MYB, dihydrofolate reductase, and DNA polymerase- α .

REFERENCES

- Watson JD. In: Angier N, ed. *Natural Obsessions: The Search for the Oncogene*. Boston, Houghton Mifflin Co., 1988:12.
- Bishop JM. Cancer: the rise of the genetic paradigm. *Genes Devel* 1995; 9:1309.
- Boveri T. *Zur Frage der Entstehung Maligner Tumoren*. Jena: Fischer, 1914.
- Spector D, Varmus HE, Bishop JM. Nucleotide sequences related to the transforming gene of avian sarcoma virus are present in DNA of uninfected vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:4102.
- Weinberg RA. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular basis of multistep carcinogenesis. *Cancer Res* 1989; 49:3713.
- Boyd J, Barrett JC. Genetic and cellular basis of multistep carcinogenesis. *Pharmacol Therap* 1990; 46:469.
- Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991; 64:235.
- Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993; 9:138.
- Renan MJ. How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 1993; 7:139.
- Hunter T. Cooperation between oncogenes. *Cell* 1991; 64:249.
- Weinberg RA. Tumor-suppressor genes. *Science* 1991; 254:1138.
- Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367:375.
- Schmidt L, Duh F-M, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nature Genet* 1997; 16:68.
- Bishop JM. Cellular oncogenes and retroviruses. *Annu Rev Biochem* 1983; 52:301.
- Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45:1437.
- Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983; 305:779.
- Nowell P. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194:23.
- Loeb LA. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51:3075.
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997; 386:623.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759.
- Baserga R. *The Biology of Cell Reproduction*. Cambridge: Harvard University Press, 1985.
- Nurse P. Ordering S phase and M phase in the cell cycle. *Cell* 1994; 79:547.
- Sherr CJ. G₁ phase progression: cycling on cue. *Cell* 1994; 79:551.
- Sherr CJ. Mammalian G₁ cyclins. *Cell* 1993; 73:1059.
- Hinds PW, Weinberg RA. Tumor-suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4:135.
- Nevins JR. E2F: A link between the Rb tumor-suppressor protein and viral oncoproteins. *Science* 1992; 258:424.
- Cordon-Cardo C. Mutation of cell cycle regulators: Biological and clinical implications for human neoplasia. *Am J Pathol* 1995; 147:545.
- Hunter T, Pines J. Cyclins and cancer II: cyclin D and CDK inhibitors come of age. *Cell* 1994; 79:573.
- Heichman KA, Roberts JM. Rules to replicate by. *Cell* 1994; 79:557.
- Dunphy WG. The decision to enter mitosis. *Trends Cell Biol* 1994; 4:202.
- Arnold A. The cyclin D1/PRAD1 oncogene in human neoplasia. *J Invest Med* 1995; 43:543.
- Pollock PM, Pearson JV, Hayward NK. Compilation of somatic mutations of the CDKN2 gene in human cancers: non-random distribution of base substitutions. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 15:77.
- Hussussian CJ, Stuewing JP, Goldstein AM, Higgins PAT, Ally DS, Sheahan MD, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nature Genet* 1994; 8:15.
- Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, Liu Q, Gruis NA, Ding W, et al. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nature Genet* 1994; 8:22.
- La Thangue NB. E2F and the molecular mechanisms of early cell-cycle control. *Biochem Soc Trans* 1996; 24:54.
- Sanchez I, Dynlacht BD. Transcriptional control of the cell cycle. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8:318.
- Johnson DJ, Schwarz JD, Cress WD, Nevins JR. Expression of transcription factor E2F1 induces quiescent cells to enter S phase. *Nature* 1993; 365:349.

Taxol®

(PACLITAXEL) INJEKCIÓ 30 MG, 100MG



SeeWise Studio

**ÚJ HATÁSMECHANIZMUSÚ
CITOSZTATIKUM**

**TÖBB DAGANATTÍPUSBAN EGYEDÜLÁLLÓAN
MAGAS REMISSZIÓS RÁTA**

**HATÉKONY A STANDARD TERÁPIÁKRA
REZISZTENSÉ VÁLT ESETEKBE IS**

ÚJ INDIKÁCIÓ:

ELŐREHALADOTT OVARIUM CARCINOMA ELSŐDLEGES KEZELÉSE

TOVÁBBI INFORMÁCIÓK AZ ALKALMAZÁSI ELŐIRATBAN TALÁLHATÓK



**Bristol-Myers Squibb
Onkológia**

Pharmant Rt.
A Bristol-Myers Squibb Company

2112 Veregyház, Lévai utca 5. Telefon/ Fax: 06-28-387-960





DICLOFENAC DUO PHARMAVIT 75 MG KAPSZULA
DICLOFENAC – Na

EGYSZERRE KÉTSZER HAT

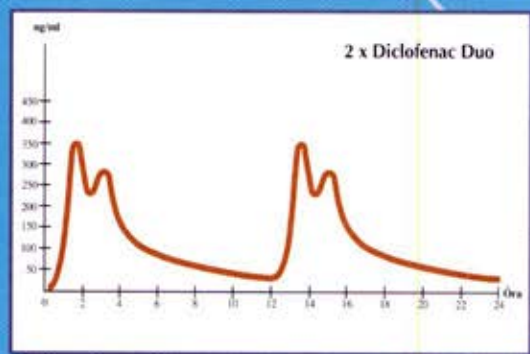
Diclofenac Duo Pharmavit 75 mg kapszula:

- 25 mg gyorsan oldódó + 50 mg retard diclofenac hatóanyag, pellet formában.
- A kapszula zselatin burka a gyomorsav hatására gyorsan oldódik.
- A felszabaduló 1–2 mm-es pelletek akadálytalanul jutnak át a pyloruson, így elkerülhető a magas diclofenac-koncentráció a gyomorban.
- A duodenumba jutva a 25 mg enteroszolvens bevonatú diclofenac gyorsan felszívódik, biztosítva ezzel a gyors fájdalomcsillapító hatást, az 50 mg retard diclofenacot tartalmazó pelletek pedig folyamatosan oldódnak ki, garantálva a hosszú távú hatást.



Diclofenac Duo Pharmavit 75 mg kapszula:

- gyors és retard hatás
- napi 1 vagy 2 kapszula
- akut és krónikus esetekben egyaránt alkalmazható
- jól tolerálható



Szérumkoncentráció görbe

Részletes tájékoztatást az alkalmazási előírat tartalmaz. További információ kérhető:
Pharmavit Rt., 2112 Veresegyház, Lévai utca 5.
Tel.: 06 (28) 385 960



Techniques in cancer molecular genetics: a primer for practicing clinicians

JEFF BOYD, PH.D.

Department of Surgery and Human Genetics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

INTRODUCTION As discussed earlier, there are two classes of genes subject to mutation in human cancers: oncogenes and tumor-suppressor genes. Oncogenes are most frequently altered through point mutation or gene amplification, which serve to increase the activity or amount, respectively, of the encoded protein. Oncogenic point mutations typically involve missense alterations, in which the substitution of one nucleotide for another changes the amino acid at a codon critical in determining the activity of the protein. Gene amplification involves the formation of multiple copies of an otherwise single-copy gene, effectively increasing the amount of an oncogenic protein in the cancer cell. The amplified gene copies may exist within a chromosome, where they often appear as homogeneously staining regions (HSRs), or as small extrachromosomal fragments known as double minutes. Less common are chromosomal translocations, which may also activate oncogenes when they become juxtaposed with a foreign promoter element that increases the basal transcription level of the oncogene, deregulating its expression.

Tumor-suppressor genes sustain loss-of-function alterations, the most common of which are frameshift and nonsense mutations. Frameshift mutations involve the insertion or deletion of a small number of nucleotides such that the reading frame for the encoded protein is altered downstream of the mutation. While the new reading frame always encodes an unrelated protein sequence, most often a premature stop codon is encountered shortly after the mutation, as there is typically only one open reading frame for a gene. When premature stop codons result from a mutation, they are known as nonsense mutations. Less common are large genomic deletions, resulting in the loss of a large portion or all of a gene. While translocations may theoretically disrupt tumor-suppressor genes,

there is little precedent for this mechanism in human cancer genetics.

The mutations in cancer-related genes may all be characterized using a small number of standard laboratory techniques that are now in widespread use in molecular genetics laboratories. Brief overviews of the most commonly employed techniques, along with their original citations and a visual presentation of representative data, are presented.

THE POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) Many procedures are based on the PCR, which has revolutionized the practice of molecular genetics. The procedure employs a thermostable DNA polymerase (e.g., Taq polymerase) and oligodeoxynucleotide primers to exponentially amplify a small target DNA sequence (1). Template DNA is combined with primers, polymerase, and the appropriate buffer, and using a thermal cycler, subjected to multiple cycles each consisting of three steps: DNA template denaturation, primer annealing, and enzymatic elongation of the target sequence. The amplified target sequence may then be cloned, screened for mutations, sequenced, or otherwise subjected to the analysis of DNA structure and expression. Genomic DNA obtained from any number of sources, including fresh-frozen or fixed and embedded tissues, is amenable to PCR analysis, and a single-copy DNA sequence present in several picograms of genomic DNA template may be routinely amplified to large (several billion-fold) quantities. The ability to amplify tumor-tissue DNA obtained from archival paraffin blocks has greatly facilitated the molecular genetic analysis of human cancers.

MUTATION SCREENING PROCEDURES Several screening procedures have been developed that allow rapid analysis of a large number of DNA samples for the presence of potential mutations which may be subsequently confirmed by direct sequence analysis. A representative screening procedure that is also the most commonly used is single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis (2). Radiolabeled PCR products are denatured, and the single-strand DNA molecules are electrophoresed in nondenaturing polyacrylamide gels under certain conditions. The procedure is based on the principle

Address correspondence to:

Jeff Boyd, Ph.D.

Department of Surgery and Human Genetics,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Ave., New York, NY 10021 USA
Phone (1 212) 639 8608 Fax (1 212) 717 3538
E-mail boydj@mskcc.org

forward and reliable method for mutation detection, it is technically and economically prohibitive for most routine research applications. More typically, variant DNA samples identified by an indirect screening procedure such as SSCP analysis are then characterized by sequencing.

ANALYSIS OF POLYMORPHIC ALLELES As explained elsewhere, loss of heterozygosity (LOH) at a particular genomic locus is taken to indicate the presence of a mutant tumor-suppressor gene on the remaining allele. LOH may be characterized by comparing any polymorphic locus in tumor and normal tissue DNA from a person heterozygous (informative) at that locus; clonal loss of one or the other allele in the tumor DNA is defined as LOH. Originally performed using Southern blotting to detect restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) near the gene of interest (10), the procedure is now based almost exclusively on the use of the PCR to amplify highly polymorphic microsatellite repeats, many thousands of which have been mapped throughout the human genome (11). The PCR/microsatellite-based technique is used to perform allelotyping analyses for particular tumor types as a means to identify potential novel tumor-suppressor loci, or as a means to define the boundaries of a relatively small subchromosomal region such that positional cloning strategies may be employed (Figure 2A). This is also the technique used to perform genetic linkage analyses, utilized when hunting for novel hereditary disease loci. The same procedure is used to quantitate microsatellite instability. Instead of loss of one allele, this phenomenon manifests as one or more additional alleles in tumor compared to normal DNA samples from an individual (Figure 2B).

REFERENCES

1. Mullis K, Faloona F. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Meth Enzymol* 1986; 155:335.
2. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:2766.
3. Grompe M. The rapid detection of unknown mutations in nucleic acids. *Nature Genet* 1993; 5:111.
4. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329:1982.
5. Hogervorst FBL, Cornelis RS, Bout M, van Vliet M, Oosterwijk JC, Olmer R, et al. Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. *Nature Genet* 1995; 10:208.
6. Liu B, Nicolaides NC, Markowitz S, Willson JKV, Parsons RE, Jen J, et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability. *Nature Genet* 1995; 9:48.
7. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975; 98:503.
8. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:5463.
9. Innis MA, Myambo KB, Gelfand DH, Brow AD. DNA sequencing with *Thermus aquaticus* DNA polymerase chain reaction amplified DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:9436.
10. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983; 305:779.
11. Dib C, Faure S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A, et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature* 1996; 380:152.

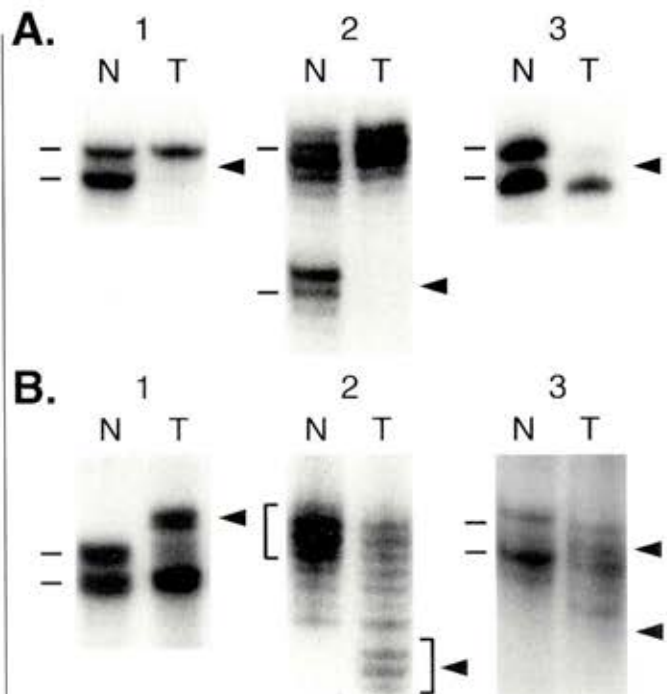


Figure 2. Use of polymorphic microsatellite repeats to identify LOH and microsatellite instability. A. Examples of LOH at three different microsatellite loci in tumor DNA (T) compared to normal DNA (N) from the same individual. Clonal absence of one or the other allele in tumor DNA from an informative (heterozygous) individual indicates LOH. Bars on the left side of each autoradiogram indicate two alleles, and arrowheads on the right side indicate position of allele lost in the tumor. B. Examples of microsatellite instability at three different loci in tumor DNA (T) compared to normal DNA (N) from the same individual. Presence of an additional allele or alleles (larger or smaller) in tumor DNA, rather than loss, indicates microsatellite instability. Bars on the left side of each autoradiogram indicate normal alleles, and arrowheads on the right side indicate new (additional) alleles.

SIKERES PERIOPERATÍV PROFILAXIS



Lilly

Rövidített alkalmazási előírás:

Gyártó: Eli Lilly **Hatóanyag:** cefamandol nátf. Fél szintetikus, széles spektrumú béta laktám antibiotikum, II. generációs cefalosporin. Baktericid hatású, a béta laktámase-k többségével rezisztens. A baktériumok sejtfalának szintézisét gátolja. In vitro számos kórokozóra hat – Gram pozitív, Gram negatív és anaerob törzsekre – aminoglycosidokkal és béta-laktámok többségével szemben rezisztens esetekben is. **Javallatok:** Alsó légúti fertőzések, húgyúti fertőzések, peritonitisz, szepszis, a bőr és járulékos szerveinek fertőzései, csontok és ízületek fertőzései, perioperatív, intraoperatív és posztoperatív preventív kezelés. **Ellenjavallat:** Cefalosporinok iránti túlérzékenység. **Adagolás:** Szokásos napi adagja 0,5–1,0 g 4–8 óránként im. vagy iv. injekcióban, a fertőzés súlyosságától függően. **Tárolás:** A feloldott cefamandol injekció szobahőmérsékleten 24 órán át, 5 C fokon (hűtőszekrényben) tartva 96 órán át marad stabil. **Perioperatív adagolás:** 1–2 g im. vagy iv. 1/2–1 órával a műtét előtt, majd 1–2 g im. vagy iv. 6 óránként 24–48 órán keresztül. **Megjegyzés:** Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra **Csomagolás:** 50x1 g amp., 1x2 g amp., 25x2 g amp. **További információ:** LILLY HUNGÁRIA Kft. 1075 Bp. Madách u. 13-15. Tel.: 328-5100
ATC: J01DA07

Cancer susceptibility genes in heritable cancer syndromes

EDITH OLÁH, PH.D.

Department of Molecular Biology, National Institute of Oncology, Budapest

INTRODUCTION During the past decade, molecular geneticists have discovered genes that are responsible for a number of hereditary cancers. The identification of "cancer genes" erased any doubt about the importance of primary genetic factors in a variety of cancer syndromes and contributed to an increased interest in the genetic etiology of cancer by basic researchers and clinicians.

Throughout life cells accumulate mutations that originate from errors made by DNA replication mechanisms or through exposure to DNA-damaging environmental agents. When a cell acquires the appropriate set of mutations in the relevant genes, it may cease to observe normal controls of proliferation and become a cancer cell.

Most cancers are sporadic, attributable to such somatically acquired mutations. However, a proportion (varying according to cancer type) occur in individuals who are at higher risk than the remainder of the population because of an inherited susceptibility.

FEATURES OF HEREDITARY CANCERS Hereditary cancers are characterized by cardinal clinical features that are essential components of discernible cancer family history (1). These are as follows:

- 1) Cancer in two or more relatives (three or more cancers for common malignancies).
- 2) Early age of cancer onset.
- 3) Multiple primary cancers (tumors of associated organs) showing specific combination within the family: in hereditary breast ovarian cancer syndrome (HBOC), for example, breast and ovarian carcinoma would constitute the main organ sites,

whereas in Cowden's disease thyroid cancer, and other tumors (including breast cancer) frequently occur.

4) Mendelian inheritance patterns of tumor transmission (seen for the tumors of the same organ or for tumors of "associated organs").

5) Other features such as a) distinctive phenotypes in the "single gene syndromes" examples being the presence of hyperplasia of thyroid C cells, adrenal or parathyroid tissue in MEN2; the presence of developmental abnormalities in hereditary Wilms's tumor, or areas of colonic polyps (numbering in the hundreds) in FAP. b) distinctive pathologic features of tumors (for example the excess of mucoid and signet cell histologic features in HNPCC colonic carcinomas or c) differences in survival and clinical severity when compared with their sporadic tumor counterpart, as in HNPCC where the paradox is that patients with colorectal carcinoma show significant survival advantage when compared with their sporadic counterpart (2-3).

Already more than a century ago the first example of a hereditary cancer-prone family was recorded (4). However, the role of hereditary factors in cancer predisposition was only fully proven with the isolation of genetic elements associated with the disease, and with demonstration that these genes are mutated in affected family members. Moreover, it has been suggested that virtually every human malignancy can occur in genetically predisposed individuals (5). Most of the genetic disorders that may predispose patients to cancer – there are more than 200 – are rare. Some familial cancer syndromes (e.g. hereditary breast-ovarian cancer syndrome and hereditary colorectal cancer) are exceptions to this rule.

The prototype of cancer susceptibility genes, RB1, is responsible for the familial form of retinoblastoma and was isolated in 1986. Since then, the study of hereditary cancer syndromes with Mendelian inheritance patterns has resulted in the identification of about 20 cancer susceptibility genes linked to known cancer syndromes. For many of these genes, mutation analysis is now possible (Table 1). Research will undoubtedly

Address correspondence to:

Edith Oláh, Ph.D.

Department of Molecular Biology
National Institute of Oncology
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., Hungary
Phone (36 1) 155 0125 Fax (36 1) 156 2402
E-mail e.olah@oncol.hu

Table 1. Selected hereditary cancer syndromes

Characteristic cancer/ cancer syndrome	Tumors associated with gene mutation	Gene	Chromosome	Type of gene	Product location/function	References
Hereditary retinoblastoma	Retinoblastoma Sarcomas	RB1	13q14	Tumor suppressor	Nucleus/Transcription factor	29-30
Hereditary Wilms' tumor	Wilms' tumor	WT1	11p13	Tumor suppressor	Nucleus/Transcription factor	4 2 - 4 3
Li-Fraumeni syndrome	Soft tissue sarcoma Osteosarcoma Chondrosarcoma Carcinoma of breast Brain tumors Leukemia Adrenocortical carcinoma	TP53	17p13	Tumor suppressor	Nucleus/Transcription factor	28
Neuro- fibromatosis type 1	Neurofibroma Neurofibrosarcoma Pheochromocytoma Optic glioma	NF1	17q11	Tumor suppressor	Cytoplasm/GTPase activator	45-46
Neuro- fibromatosis type 2	Acoustic neuroma Meningioma Glioma	NF2	22q12	Tumor suppressor	Cell membrane inner surface/Adhesion	22,57
Familial adenomatous polyposis	Carcinoma of colon Carcinoma of duodenum Carcinoma of ampulla Carcinoma of thyroid Carcinoma of pancreas	APC	5q21	Tumor suppressor	Cytoplasm/Adhesion	41,61
von Hippel- Lindau syndrome	Hemangioblastoma of cerebellum, spinal cord Renal cell carcinoma Pheochromocytoma Retinal hemangiomas Pancreatic carcinoma	VHL	3p25-26	Tumor suppressor	Membrane/?	25,34
Familial medullary carcinoma	Medullary thyroid carcinoma					
Multiple endocrine neoplasia, type 2a	Medullary thyroid carcinoma Pheochromocytoma Parathyroid adenoma	RET	10q11	Proto-oncogene	Membrane/Tyrosine kinase receptor	36-38
Multiple endocrine neoplasia, type 2b	Medullary thyroid carcinoma Pheochromocytoma					
Hereditary nonpolyposis colon carcinoma	Colorectal carcinoma Carcinoma of endometrium Carcinoma of ovary Carcinoma of small bowel Carcinoma of stomach Carcinoma of ureter and renal pelvis Glioblastoma multiforme Carcinoma of pancreas	hMSH2 hMLH1 hPMS1 hPMS2	2p16 3p21 2q32 7p21	Tumor suppressor/ mismatch repair	Nucleus/ DNA mismatch	54,58
Tuberous sclerosis	Subependymal giant cell astrocytoma Rhabdomyoma of heart Angiomyolipoma of kidney	TSC2	16p13	Tumor suppressor	Cytoplasm?/ GTPase activator?	63
Hereditary melanoma	Melanoma Carcinoma of pancreas	p16(CDKN2)	9p21	Tumor suppressor cycle regulator	Cytoplasm/Cell	44

Table 1. Selected hereditary cancer syndromes (continued)

Characteristic cancer/ cancer syndrome	Tumors associated with gene mutation	Gene	Chromosome	Type of gene	Product location/ function	References
Hereditary breast carcinoma 1	Carcinoma of breast Carcinoma of ovary	BRCA1 /Transcription factor?	17q21	Tumor suppressor Double strand	Nucleus? DNA repair?	48,56
Hereditary breast carcinoma 2	Carcinoma of breast	BRCA2	13q12-13	Tumor suppressor Double strand	Nucleus? Transcription factor? DNA repair?	8,16-17
Ataxia telangiectasia	Carcinoma of breast Lymphoma Multiple other cancers	ATM	11q22-23	DNA repair	Cell cycle regulator (?)	65
Hereditary multiple exostoses	Chondrosarcoma Benign exostoses of bone	EXT1	8q24	Tumor suppressor	??	40
Bloom's syndrome (homozygotes)	Information lacking on tumors in heterozygotes	BLM	15q26	Putative helicase	Nucleus/repair	47
Fanconi anaemia (homozygotes)	Data nonconclusive concerning tumors in heterozygotes	FAA	16q24	DNA repair	Nucleus/DNA repair	64
Gorlin's syndrome	Nevoid basal cell carcinoma	hPTC	9q22	Tumor suppressor	??	7

^aCarcinoma, unless otherwise specified.

lead to the discovery of additional cancer susceptibility genes in the future.

MODE OF ACTION OF CANCER SUSCEPTIBILITY GENES The vast majority of cancer susceptibility genes act in a recessive manner (termed tumor-suppressor genes e.g. BRCA1 in hereditary breast cancer syndromes, and p53 in Li-Fraumeni syndrome). This means that both alleles of tumor-suppressor genes must be inactivated at the somatic level for the cells to become malignant. There is evidence, however, that a dominant oncogene model may account for MEN2. Here the effect is activation rather than inactivation of the protein, and only one copy has to be altered to result in tumorigenesis. A few other genes (e.g. ATM and mismatch repair genes) may participate in repairing DNA damage. Hence, inactivation of these genes indirectly promotes tumorigenesis through increased accumulation of somatic mutations.

Thus, cancer susceptibility may operate in at least two ways. The inherited abnormality (a constitutional or germline mutation) may increase the rate of somatic mutation (as for mismatch repair genes), or it may inactivate one copy of a tumor-suppressor gene, such that subsequent inactivation of the second copy by somatic mutation results in tumorigenesis.

Recently, Kinzler and Vogelstein (6) made a distinction between „gatekeeper” genes and „caretaker” genes in the

determination of cancer. Gatekeepers are genes that directly regulate the growth of tumors by inhibiting growth or promoting death. Each cell type has only one (or few) gatekeepers, and inactivation of the given gatekeeper leads to very specific tissue distribution of cancer; for example, inherited mutations of the retinoblastoma (RB1), von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis type I (NF1), adenomatous polyposis coli (APC) and patched (PTC) genes lead to tumors of the retina, kidney, Schwann cells, colon, and nevoid basal cells respectively.

Inactivation of inherited cancer susceptibility genes appears to occur early in tumorigenesis; therefore, these genes may function as “gatekeepers” to malignancy (7). In this model, the gatekeeper genes must be inactivated (tumor-suppressor genes) or activated (proto oncogenes) in the target tissues for malignancy to occur regardless of the presence of other genetic disorders. Thus, loss of gatekeeping function is the principal lesion leading to malignancy.

In contrast, inactivation of a caretaker gene does not promote tumor initiation directly. Rather, genetic instability caused by inactivation of a caretaker leads to neoplasia indirectly through increased mutation of all genes, including gatekeepers. Once a tumor is initiated by inactivation of a gatekeeper gene, it may progress rapidly due to an accelerated rate of mutation in other genes that directly control cell birth and

death. Known caretaker genes include the nucleotide excision-repair genes that are responsible for xeroderma pigmentosum, mismatch repair genes that cause hereditary nonpolyposis colorectal cancer, and probably the ATM gene, which is responsible for ataxia-telangiectasia. BRCA1 and BRCA2 have also been proposed to be added to the list of caretaker genes. Consistent with this hypothesis, mutations in BRCA1 and BRCA2 are rarely found in sporadic cancers.

Tumors that have defective caretaker genes present an additional therapeutic target. Such tumors would be expected to respond favorably to therapeutic agents that induce the type of genomic damage that is normally detected or repaired by the particular caretaker gene involved. The discovery by *Sharan and associates* (8) that most cells with defective BRCA2 genes are sensitive to gamma-irradiation suggests that tumors from breast cancer patients with inherited BRCA2 mutations should be more sensitive to such radiation than other breast cancers.

Further understanding of the function of cancer susceptibility genes (*Table 1*) is needed to clarify the role of these genes in tumorigenesis. This knowledge will be important in developing intervention strategies such as cancer surveillance, prophylactic surgery, chemoprevention, and eventually, gene therapy approaches that will reduce morbidity and mortality in these syndromes.

SINGLE VS. MULTIGENIC CANCER SYNDROMES Based on their genotypic and phenotypic characteristics, two categories of hereditary cancer syndromes can be distinguished. The first one includes those syndromes that are associated with mutations of a single gene (*Table 1*). These are for example, familial adenomatous polyposis (FAP), neurofibromatosis types 1 and 2 (NF1, NF2) multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2), Li-Fraumeni syndrome (TP53), von Hippel-Lindau syndrome (VHL), hereditary retinoblastoma (RB1), or ataxia telangiectasia (ATM). With the exception of neurofibromatosis type 1, which affects approximately 1 in 3,500 newborns, these "single gene syndromes" are rare in the population, with frequencies ranging from approximately 1 in 10^4 , (as in the case of familial adenomatous polyposis) to 1 in 10^6 , as for WAGR (Wilms' tumor, aniridia, genitourinary abnormalities, mental retardation) syndrome. Most cancer syndromes associated with a single locus can be distinguished from their non-hereditary counterparts by their association with specific phenotypes that are attributable to the predisposing gene (9). These may consist of multiple preneoplastic lesions in the target tissue – for example, areas of colonic polyps in FAP, C-cell hyperplasia in MEN2, or specific abnormalities of growth or development in tissues that are not at increased risk of cancer for example: in Beckwith-Wiedemann syndrome due to mutations in the WT1 gene.

These phenotypes not only provide clues to the function of the predisposing genes, but also have immediate practical value in clinical management, as family members at risk can be identified by screening for biochemical markers before invasive cancer develops (e.g. measuring increased plasma calcitonin levels due to secretion of calcitonin by C cells in thyroid hyperplasia of MEN2).

In contrast with the previous group, other types of hereditary cancers are associated with more than one predisposing gene. Examples of these "multigenic cancer syndromes" (*Table 1*) are the hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) syndrome where patients have been found to carry mutations in at least four different DNA mismatch repair genes. Similarly, in the hereditary breast cancer/hereditary breast-ovarian cancer (HBC/HBOC) syndromes, several genes may predispose to breast and/or ovarian cancers, though only BRCA1, BRCA2, and in small proportion of families, p53 have thus far been shown to confer strong predisposition to breast cancer.

MODELS OF CANCER SYNDROMES INCLUDING GYNECOLOGIC AND BREAST CANCER

HEREDITARY BREAST CANCER SYNDROME (HBC), HEREDITARY BREAST/OVARIAN CANCER SYNDROME (HBOC) Minimal research/clinical criteria for defining familial breast cancer syndrome consists of at least 3 family members with diagnosis of breast carcinoma before age 60. Familial breast/ovarian carcinoma syndrome requires at least one case with ovarian carcinoma at any age in addition to two or more relatives with breast cancer. Ovarian cancer families are defined by two or more first degree relatives with ovarian carcinoma.

Mutations in at least five genes predispose women to breast cancer: mutations in BRCA1 and BRCA2 are highly penetrant, lead to a tissue-restricted pattern of disease. p53 associated with Li-Fraumeni Syndrome, in which mutation carriers are at elevated risk of pleiotropic cancers, including breast. CD1/PTEN/MMAC1 (associated with Cowden Syndrome), and possibly ATM (ataxia telangiectasia mutated) also appear to confer elevated risk of breast cancer although penetrance of these genes is much lower (10). It is likely that other genes predisposing to breast cancer remain to be discovered.

Families with hereditary breast carcinoma are usually divided into two categories: those with the breast-ovarian cancer syndrome and those with site specific breast carcinoma. Absence of ovarian carcinoma in families with site-specific breast cancer does not preclude appearance of other cancers in the family. Presence of ovarian carcinoma in the family, in addition to breast carcinoma, increases the probability that a cancer gene is present, indicating that family members should be considered to be at increased risk for breast as well as ovarian carcinoma.

Researchers estimate that the BRCA1 and BRCA2 genes account for 5% to 10% of all breast and ovarian cancer cases. Women who inherit a mutated form of these genes have as much as 80%-90% lifetime risk of developing breast cancer (11). Ovarian cancer risk is also elevated, with BRCA1 conferring a higher risk. However, these risk estimates are based on large, linkage-positive families that may be atypical. More recent studies in Ashkenazi Jewish individuals indicate that the risk of breast carcinoma conferred by specific BRCA1 and BRCA2 mutations may be lower in the general population, approximating 50-60% (12-13).

As in other syndromes involving a predisposition to cancer, BRCA1 or BRCA2 mutation carriers develop breast cancer at a considerably younger age than in the general population. However, no such age specific penetrance of BRCA1 mutations was observed for ovarian cancers (11). Indeed, no additive effect of the two genes was detected in a Hungarian patient who carries mutations in both BRCA1 and BRCA2 but did not develop ovarian cancer until age 50 (14).

Increased risk for cancers other than breast or ovary in BRCA1 and BRCA2 carriers has also been suggested: significantly increased relative risks of colon carcinoma (4x) and prostate carcinoma (3x) have been identified in BRCA1 carriers (15). BRCA2 mutations are associated with rare male breast cancers, and pancreatic carcinoma (16-17).

The BRCA2 gene displays a more pleiotropic cancer spectrum than the BRCA1 gene. In addition to female and male breast carcinomas, the occurrence of carcinomas of the upper gastrointestinal tract (pancreas, stomach, esophagus), and of the prostate, colon, ovary brain, in addition to leukemias, lymphomas, and gliomas – among other malignancies have also been reported (e.g. 18).

So far, investigators have identified more than 300 distinct mutations in BRCA1. Similarly BRCA2 can mutate in many ways, with over 100 different variants reported thus far (19).

Large numbers of mutations in BRCA1 and BRCA2 make screening of these genes a challenging undertaking. Therefore it was big news when scientists announced more than a year ago that they had found a founder mutation that occurs at high frequency among Jewish women of Central-Eastern European descent (12). This Ashkenazim group includes more than 90% of the 6 million Jews living in the United States. During this past year researchers around the world have begun finding that a few other ethnic groups may also have novel founding BRCA1 and BRCA2 mutations (for review see 20-21). Recently we observed a very strong founder effect in Hungarian breast cancer families for the BRCA1 mutations

5382insC, which accounts for as much as 63% of all the BRCA1 mutations identified (22).

Of keen interest is whether or not there is phenotypic variation with respect to specific mutations in breast cancer genes. *Easton and associates* (11) predicted two phenotypic variants of BRCA1 families: those with a high penetrance of ovarian carcinoma (84% by age 70 years) and those with low penetrance (32% by age 70). Following this lead, *Gayther and associates* (23) found a significant correlation between the site of mutation within the BRCA1 gene and the proportion of ovarian carcinomas in families. Mutations in the 3' third of the gene appear to confer a lower risk of ovarian cancer. This effect was also observed in our 32 Hungarian families (22), suggesting that there may be phenotypic variation among specific mutations of BRCA1.

Similarly, BRCA2 mutations predisposing to ovarian cancer appear to be clustered in the region of the protein encompassing the BRC repeats in exon 11 (24). These observations suggest tissue specific functions of both BRCA1 and BRCA2 which are mediated by special domains of the protein.

Results of multicenter international collaborative studies compiled by the Breast Cancer Linkage Consortium do not support the existence of additional susceptibility genes for the breast-ovarian cancer syndrome, but there are many examples of site specific breast carcinoma families that are not accounted for by BRCA1 and BRCA2 genes. Several groups are searching for additional susceptibility loci using breast cancer families unlinked to these two genes (or to p53).

HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL CARCINOMA SYNDROME (HNPCC) Researchers have identified two main forms of hereditary colon cancer: familial adenomatous polyposis colorectal cancer, or FAP (characterized by many colonic polyps); and hereditary nonpolyposis colorectal cancer, or HNPCC (few, if any polyps). FAP represents less than 1% of all colorectal cancer cases diagnosed each year; HNPCC perhaps 5% to 10%.

FAP arises from mutations in the APC (adenomatous polyposis coli) gene on chromosome 5, a gene which normally inhibits cell growth. With inherited mutation in one copy of the gene, hundreds or even thousands of adenomatous polyps can form in the colon by the time an affected child reaches 16 (some patients develop these polyps by age 10, nearly all do by age 35). Most of the polyps measure less than 5 mm in diameter, but growing so thickly that they carpet the entire colon. Cancer inevitably develops in FAP patients, including gastric cancer, periampullary carcinoma, thyroid and brain tumors. In 5% of patients, the trauma of surgery can lead to desmoid tumors.

HNPCC is a misnomer, since these tumors often originate in single polyps resembling those of sporadic colon cancer. There are two main variants of HNPCC, as defined by *H.T. Lynch* (35). Site-specific, or Lynch syndrome I involves only the colon, whereas in Lynch syndrome II, the colon is involved predominantly but patients have an inordinately increased susceptibility to certain extracolonic cancers. The most common of these is cancer of the endometrium, followed by carcinoma of the ovary, small bowel, stomach, pancreas, ureter, renal pelvis, and breast.

The criteria used for defining HNPCC families is the Amsterdam Criteria, which requires at least 1 family member with a diagnosis of colon carcinoma before age 50 years and a total of at least 3 affected individuals in two contiguous generations (26).

HNPCC arises from mutations in any one of at least four genes meant to repair „mismatches” between DNA base pairs. The mismatch repair (MMR) pathway recognizes and repairs replication errors made during synthesis of a daughter genome. When this pathway is inactivated, cells have a 1000-fold increase in mutation frequency. The uncorrected mismatch errors lead to an accumulation of mutations in tumor-suppressor genes and oncogenes, eventually leading to cancer. Usually, by the time an affected person reaches age 45, he or she will develop colorectal cancer.

Analysis of 48 kindreds meeting the Amsterdam Criteria has identified germline mutations for these genes in 68% of kindreds (hMLH1, 33%; hMSH2, 31%; hPMS2, 4%) (27). One patient was identified with a germline mutation of hPMS1, however this protein is not known to be present in the repair complexes identified to date.

Currently little is known regarding the relevance of germline mutations identified in other genes (e.g. hDUG1/hMSH3) among HNPCC kindreds. The lack of mismatch repair gene mutations in about one third of the HNPCC kindreds is likely attributable to a combination of imperfect mutation detection methods and as yet undefined genes that may also cause HNPCC.

LI-FRAUMENI SYNDROME Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene on chromosome 17p13 predispose to a wide range of malignant diseases including breast carcinoma, soft tissue sarcomas, osteosarcomas, chondrosarcoma, brain tumors, leukemia, adrenocortical carcinomas and small cell lung carcinoma. Predicted risk that invasive cancer will develop by age 30 approaches 50%. Constitutional mutations of p53 are frequent in Li-Fraumeni families, but are very rare in unselected cases of breast carcinoma. Testing for germline

mutations is available at a number of research centers and should be considered when a woman with early onset breast carcinoma is found to have a relative with childhood cancer.

For further information, several recent and comprehensive reviews of Li-Fraumeni syndrome are available (e.g. 28).

MODELS OF UNCOMMON CANCER SYNDROMES

HEREDITARY RETINOBLASTOMA (RB) These eye tumors affect roughly one child out of every 20,000 births. In nearly all cases, the disease manifests by age 5. Some 20% to 40% of retinoblastomas are hereditary; the rest occur sporadically. The RB gene has been located on chromosome 13. (29) and was cloned in 1987 (30).

It was research on retinoblastoma that helped forge the link between inherited gene abnormalities and alterations in somatic cells caused by nongenetic factors. *Alfred G. Knudson* (31-32) developed the „two-hit” model of carcinogenesis predicting the genetic mechanism responsible for the difference between the sporadic and familial form of the disease. In this model, both alleles of the RB1 gene need to be inactivated in order for tumors to develop. Since even a single normal copy of RB1 gene can prevent tumor formation, it is referred to as a „tumor-suppressor” gene.

For a sporadic case to occur, both mutations would have to take place in the same retinoblast. This is a rare event, therefore age of onset is relatively late, and these children do not tend to develop more than one tumor. On the other hand, children inheriting a damaged RB gene need only a single additional genetic hit for tumors to develop. This explains why these children often form multifocal and bilateral tumors. The risk that malignant retinal tumors develop is greater than 90%. Carriers are also at risk for osteogenic sarcoma, especially within fields previously irradiated for treatment of retinoblastoma.

VON HIPPEL-LINDAU DISEASE (VHL) In 1904, *Eugene von Hippel* described another type of retinal pathology – angioma, now recognized as part of von Hippel-Lindau syndrome (VHL). Angiomas also occur in the central nervous system, which were first described by *Arvid Lindau* in 1926.

VHL has been subdivided into VHL type 1, which lacks pheochromocytoma, and VHL type 2, which is associated with pheochromocytoma (33). VHL is a highly variable disease that is dominantly inherited and predisposes to renal cysts, renal cell carcinomas (RCC), pancreatic cysts, islet cell tumors, cystadenomas of the epididymis, in addition to the mentioned retinal angiomas, hemangioblastomas of the central nervous system, pheochromocytomas (33).

The VHL gene has been located on chromosome 3 and was cloned in 1993 (34). Scientists have identified mutations in 81.5% of families from Central Europe (25).

HEREDITARY WILMS' TUMOR (WT) One familial form of this extremely rare pediatric kidney cancer includes a predisposition to the WAGR syndrome, in which Wilms' tumor, aniridia (absence of iris), genitourinary defects, and mental retardation coexist. Mapping of the WAGR region has yielded a gene (WT1) on chromosome 11 (29), and additional loci on this chromosome are being investigated. Beckwith-Wiedemann syndrome is also due to mutations in WT1 predisposing to Wilms' tumor, hepatoblastomas, and rhabdomyosarcomas.

Interestingly, some bilateral and multicentric tumors may arise from somatic mutations rather than germline mutations. Constitutional or even tumor-specific mutations of the Wilms' tumor gene (WT1) occur in far fewer cases than researchers expected. Furthermore, in some cases with a tumor-specific WT1 mutation of one allele, the second allele remains normal. The impact of environmental exposure sustained by father is currently being investigated.

THYROID CANCERS Hereditary medullary thyroid cancer can strike children as young as 3 months. The RET proto-oncogene maps to chromosome 10 (36-37) is the etiologic culprit for all three categories of hereditary medullary thyroid cancers: familial medullary thyroid cancer (FMTC), multiple endocrine neoplasia Type 2A (MEN-2A), and multiple endocrine neoplasia Type 2B (MEN-2B).

As many as 30 different germline point mutations in the RET proto-oncogene account for more than 95% of hereditary cases. The predisposing mutation – with rare exception – is nearly 100% penetrant (38).

Therefore, these tumors are prototype models for the translation of molecular genetic knowledge into clinical practice with life-saving potential (39). Patients, including children, who test positive for RET can be managed through prophylactic total thyroidectomy. However, an important question remains: does prophylactic removal of the thyroid gland early in childhood, based on a positive test for a RET proto-oncogene, lead to a better clinical outcome than that associated with thyroidectomy after medullary thyroid carcinoma is diagnosed clinically or biochemically?

SUMMARY „Cancer genetics research like this would have been science fiction 10 years ago” said Bert Vogelstein, MD (Howard Hughes Medical Institute, Johns Hopkins Oncology Center). Today, detection of mutations predisposing to cancer is possible in about twenty genes.

What does the future hold for the explosive advances in molecular genetics? It is quite clear that cancer susceptibility genes contributing to most major familial cancer syndromes remain to be discovered. Identification of these genes will likely be achieved through continued recruitment of high-risk families to established research programs. Once identified, clarification of the function of these cancer genes will help us better understand their role play in tumorigenesis. This knowledge will be important in developing effective interventional strategies such as cancer surveillance, prophylactic surgery, chemoprevention, and possibly, gene therapy, that will hopefully reduce morbidity and mortality in these syndromes.

ACKNOWLEDGEMENTS Critical reading of the manuscript by Dr. Csilla Szabo (University of Washington, USA) is gratefully acknowledged. Edith Oláh is member of the Breast Cancer Linkage Consortium.

ABBREVIATIONS

AT	Ataxia telangiectasia
BRCA	Breast Cancer
CD	Cowden Disease
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
GI	Gastrointestinal
HBC	Hereditary Breast Cancer
HBOC	Hereditary Breast / Ovarian Cancer
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer
MEN	Multiplex Endocrine Neoplasia
NF	Neurofibromatosis
RB	Retinoblastoma
VNTR	Variable Number Tandem Repeat
VHL	von Hippel-Lindau
WAGR	Wilms' tumor, aniridia, genitourinary abnormalities, mental retardation

REFERENCES

1. Lynch HT, Fusaro RM, Lemon SJ, Smyrk T, Lynch J. Survey of cancer genetics. *Cancer* 1997; 80:523-532.
2. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin J. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:682-687.
3. Lynch HT, Smyrk T. Colorectal cancer, survival advantage, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:943-947.
4. Broca PP. *Traité des Tumeurs*. Paris, Asselin, 1866.
5. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:10914-10921.
6. Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386:761-763.
7. Sidransky D. Is human patched the gatekeeper of common skin cancers? *Nat Genet* 1996; 14:7-8.

8. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking BRCA2. *Nature* 1997; 386:804-810.
9. Ponder BAJ, Cavenee WK, Solomon E. Genetics and cancer: a second look. Plainview NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995.
10. Easton DF, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. *Cancer Surv* 1993; 18:1-17.
11. Easton DF, Ford D, Devilee P, et al. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56:265-271.
12. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11:198-200.
13. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: Frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1059-1067.
14. Ramus SJ, Friedman LS, Gayther SA, et al. A breast/ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2. *Nature Genet* 1997a; 15:14-15.
15. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343:692-695.
16. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene (BRCA2) to chromosome 13q by genetic linkage analysis. *Science* 1994; 265:2088-2091.
17. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378:789-92.
18. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996; 13:117-119.
19. Breast Cancer Information Core, 1997.
20. Oláh E, Csókay B, Járjai-Köte Zs, van der Looij M, Papp J, Sztán M. BRCA1 mutations in Hungarian breast and ovarian cancer families. *Magyar Onkológia* 1997; 41:69-73.
21. Szabó CsI, King M-C. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1013-1020.
22. Ramus S, Köte-Járjai Zs, Friedman LS, van der Looij M, Gayther SA, Csókay B, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian breast and/or ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1997b; 60:1242-1246.
23. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995; 11:428-433.
24. Gayther SA, Mangion J, Russel P, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genet* 1997; 15:103-105.
25. Glavac D, Neumann HPH, Wittke C, et al. Mutations in the VHL tumor-suppressor gene and associated lesions in families with von Hippel-Lindau disease from central Europe. *Hum Genet* 1996; 98:271-280.
26. Vasen HFA, Mecklin JP, Meerakham P, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-425.
27. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Nat Medicine* 1996; 2:169-174.
28. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome—a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 1997; 76:1-14.
29. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323:643-646.
30. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew JY, Lee EY. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 1987; 235:1394-1399.
31. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:820-823.
32. Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122:135-140.
33. Chen F, Kishida T, Yao M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor-suppressor gene: correlation with phenotype. *Hum Mutat* 1995; 5:66-72.
34. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor-suppressor gene. *Science* 1993; 260:1317-1320.
35. Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer – Lynch syndromes I. and II. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:679-712.
36. Ponder BAJ. The gene causing multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2). *Ann Med* 1994; 26:199-203.
37. Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T. Cloning and expression of the ret proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. *Oncogene* 1989; 4:805-806.
38. Decker RA, Peacock ML. Update on the profile of multiple endocrine neoplasia type 2A RET mutations. *Cancer* 1997; 80:557-568.
39. Skinner MA, DeBenetti MK, Moley JF, et al. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatr Surg* 1996; 31:177-181.
40. Ahn J, Jüdecke H-J, Lindow S, Horton WA, Lee B, Wagner MJ, et al. Cloning of the putative tumour-suppressor gene for hereditary multiple exostoses (EXT1). *Nat Genet* 1995; 11:137-143.
41. Bodmer WF, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis is on chromosome 5. *Nature* 1987; 328:614-616.
42. Brodeur GM. Genetics of embryonal tumours of childhood: retinoblastoma, Wilms' tumour and neuroblastoma. In: Ponder BAJ, Cavenee WK, Solomon E. Genetics and cancer: a second look. Plainview NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995:67-69.
43. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 1990; 60:509-520.
44. Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ, et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. *Science* 1992; 258:1148-1151.
45. Cawthon RM, Weiss R, Xu G, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure and point mutations. *Cell* 1990; 62:193-201.
46. Colman SD, Wallace MR. Neurofibromatosis type 1. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1974-1991.
47. Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1457-1463.
48. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250:1684-1689.
49. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila patched* in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85:841-851.

50. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996; 272:1668-1671.
51. Kley N, Seizinger BR. The neurofibromatosis 2 (NF2) tumour-suppressor gene: implications beyond the hereditary tumour syndrome? In: Ponder BAJ, Cavenee WK, Solomon E. *Genetics and cancer: a second look*. Plainview NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995:207-18.
52. Knudson AG. Genetics of human cancers: review. *Ann Rev Genet* 1986; 20:231-251.
53. Linehan WM, Lerman MI, Zbar B. Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene: its role in renal cancer. *JAMA* 1995; 273:567-75.
54. Lindblom A, Tannergard P, Werelius B, Nordenskjöld M. Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1993; 5:229-253.
55. Maheshwar MM, Cheadle JP, Jones AC, et al. The GAP-related domain of tuberlin, the product of the TSC2 gene, is a target for missense mutations in tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1991-1996.
56. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian-cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66-71.
57. Parry DM, MacCollin MM, Kaiser-Kupfer M.I. Germline mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. *Am J Hum Genet*, 1996; 59:529-539.
58. Peltomäki P, Aaltonen L, Sistonen P, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 1993; 260:810-812.
59. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268:1749-1753.
60. Serova O, Montagna M, Torchard D, et al. A high incidence of BRCA1 mutations in 20 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1996; 58:42-51.
61. Solomon E, et al. Chromosome 5 allele loss in colorectal carcinomas. *Nature* 1987; 328:616-619.
62. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-1408.
63. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75:1305-1315.
64. The Fanconi Anaemia/Breast Cancer Consortium. Positional cloning of the Fanconi anaemia group A gene. *Nat Genet* 1996; 14:324-328.
65. Vorechovsky I, Luo I, Lindblom A, Negrini M, Webster ADB, Croce CM, et al. ATM mutations in cancer families. *Cancer Res* 1996; 56:4130-4133.
66. Xiao GH, Shoarinejad F, Jin F, et al. The tuberous sclerosis 2 gene product, tuberlin, functions as a Rab5 GTPase activating protein (GAP) in modulating endocytosis. *J Biol Chem* 1997; 272:6097-6100.

GLOSSARY OF TERMS

Allele One of several forms of a specific gene. Most genes have two alleles, one on each copy of the chromosome.

Autosomal dominant inheritance Inheritance of a gene, which is located on a chromosome other than the sex (X or Y) chromosome, and which in single state, may give rise to a phenotype that may be expressed through two or more generations.

Base pair Two nitrogenous bases (consisting of either adenine and thymine or guanine and cytosine) that are held together by weak bonds. The bonds between base pairs hold the two strands of DNA together in the form of a double helix.

Codon A set of three adjacent bases in a single strand of DNA or RNA.

Exon A protein-coding sequence in a gene.

Germline mutation An alteration in the genetic material of the body's reproductive cells (egg or sperm) that becomes incorporated in the DNA of every cell in the body.

Haplotype The specific combination of alleles in a defined region of a chromosome.

Heterozygote An organism with different alleles at one or more loci on homologous chromosome.

Incomplete penetrance Absence of expression of the phenotype in an obligate gene carrier.

Inherited susceptibility mutation A mutation in a gene that is inherited in Mendelian fashion, and thus present in all cells in the body from birth, which causes susceptibility to a given disease.

Intron A noncoding intervening sequence in a gene. The sequences are transcribed into RNA, but are eliminated from the message before it is translated into protein.

Locus The position of a gene or allele on a chromosome.

Mutant A gene or organism that has undergone a permanent alteration in genetic structure.

Mutation Any permanent variation in genetic material when occurring in germ cells, this heritable change will be passed from parent to offspring. If the mutation occurs in somatic cells, it is not transmitted to the offspring.

Oncogenes Genes that, when mutated, can advance the growth of cancer and are thus associated with cancer. When normal, these genes play a role in the regulating the growth of cells.

Pedigree A family history in diagram form showing the family members (males as squares, females as circles) and their relationships to affected individuals; those affected by a particular illness are denoted by „filled-in” symbols.

Penetrance The extent to which the inheritance of a mutated gene results in illness or other physiologic manifestation. The proportion of individuals with the genotype (such as BRCA1 germ-line mutation carriers of HBC) who manifest the phenotype. A gene is considered to be completely penetrant if it is always associated with illness, and incompletely penetrant if it is not.

Phenotype The observable physical or biochemical characteristics of an organism, as determined by both genetic make-up and environmental influences.

Predictive gene tests Gene testing to identify abnormalities that may cause a person to be vulnerable to certain diseases or disorders.

Proto-oncogene A normal cellular gene that with alteration, such as by mutation or DNA rearrangement, can become an active oncogene.

Tumor-suppressor genes Normally, these genes restrict cell growth, but when missing or inactivated by mutation, they permit cells to grow without restraint.

Wild-type allele Normal allele of a gene, which has not undergone any mutation.

DICYNONE[®]

OM

VÉRZÉSCSILLAPÍTÓ



A Dicynone bármely eredetű és lokalizációjú kapilláris vérzés megelőzésére és kezelésére alkalmas. Valamennyi alkalmazási területen hatásos és jól tolerálható.

A Dicynone a trombózis kockázatát nem befolyásolja, trombózisprofilaxis mellett is adható.

Bővebb információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot!

OM Laboratories Ltd. Tudományos és Információs Iroda
4028 Debrecen, Simonyi út 36. Tel./fax: (52) 418-258

A kockázat és mellékhatások tekintetében kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét!

CLEXANE

enoxaparin

K I S M O L E K U L A T Ő M E G Ű H E P A R I N



A
THROMBOSIS
ELLEN!

EGYSZER¹ KEZELÉS

**TESTSÚLYTÓL FÜGGETLEN,
NAPI EGYSZERI ADAGOLÁS**

- 20 mg kis és közepes,
- 40 mg nagy
thrombosis rizikójú beteg esetén
MINIMÁLIS VÉRZÉS-KOCKÁZAT



RHÔNE-POULENC RORER

Rhône-Poulenc Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 9. Tel.: 201-55-99, Fax: 138-21-72

ISOPRINOSINE®

500 mg tabletta

INOSIPLEX



AZ IMMUNRENDSZER SZÖVETSÉGESE

*A készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előirat tartalmazza.
További információval állunk szíves rendelkezésére:*



BIOGAL GYÓGYSZERGYÁR RT

Farmamarketing és Információs Osztály
4042 Debrecen, Pallagi út 13. Tel/Fax: 52/413-761

Mölnlycke



A **Mölnlycke Kft.** egy 130 éves múltra visszatekintő svéd tulajdonú konszern. Európa egyik legnagyobb egészségügyi termékeket gyártó társasága. A család tagjai többek között, a már jól ismert márkanévű **LIBERO, LIBRESSE, KLINIDRAPE, TENA és MEFIX** termékek. A **Mölnlycke Kft.** gyára és raktárbázisa Nagykátán található. Budapesten irodával és vevőszolgálattal állunk ügyfeleink rendelkezésére.

További felvilágosítás ügyében forduljon információs szolgálatunkhoz.

A **Mölnlycke Kft.** 1031 Budapest, Rozália u. 33. Telefon: 250-5046

The management of familial ovarian cancer

EMMA WHITE, R.G.N., JAMES MACKAY, M.D.

Department of Clinical Oncology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge

ABSTRACT Health professionals and the general public are now aware that there is a genetic component involved in ovarian cancer. Centres in the UK are able to offer mutation searching and genetic testing to families at high risk of ovarian cancer. Current laboratory techniques are identifying few mutations in high risk families. It is important to provide women with realistic information rather than create false hope by presenting genetic testing as a quick and easy procedure. Screening studies are now in place for those women with a significant family history of ovarian cancer. The important clinical messages to convey to patients are outlined.

Key words familial ovarian cancer, genetic testing, ovarian screening

INTRODUCTION Ovarian cancer is the sixth commonest cancer in women worldwide, with 162000 women diagnosed each year (1). The highest incidence rates are found in white women in North America and other developed countries excluding Japan (2). In Europe the higher rates are found in the northern countries.

Diagnosis is usually late leading to a poor prognosis (3). Ovarian cancer is predominantly a disease of postmenopausal women, with 90% of cases occurring in women older than 45 years.

RISK FACTORS Ovulatory history appears to play an important role in the aetiology of the disease. The risk of developing ovarian cancer is significantly reduced by interruptions to ovulation, either by pregnancy or with the use of oral contraceptives. Risk decreases with increasing numbers of pregnancies. Breast feeding is also useful as ovulation does not occur in women who are breast feeding. The risk for a nulliparous

women is approximately twice that of a parous woman. Increased risk is also associated with late menopause. Sterilisation also associates with reduced risk (4).

Women who have used the combined oral contraceptive pill have a reduced risk of approximately 50%, and in long-term pill users the risk is reduced by 80% (3). Evidence suggests that this protection is long lasting, but further evidence is needed to confirm whether this protection continues in the long-term i.e. after use ends, and whether it maintains its protective effect after the menopause (5).

FAMILY HISTORY A family history may or may not put someone at a significantly increased risk of ovarian cancer. It is possible to define a low, moderate and high risk group of women depending on their family history (Table 1). It is vital to ensure an accurate family history is taken to improve accuracy of the risk category.

Table 1. Low, moderate and high risk groups

Low Risk	Moderate Risk	High Risk
One affected relative	Two or more relatives, first degree to each other and one first degree to herself or: One first degree relative with ovarian cancer and one first degree with breast cancer diagnosed <60 years	Four or more relatives with ovarian and/or breast cancer
No screening	Screening study with annual ovarian ultrasound and CA125 blood testing	Screening study with annual ovarian ultrasound and CA125 blood testing Mutation searching and genetic testing if one alive, affected relative consenting to give a blood sample
First degree relative	—	mother, sister, daughter
Second degree relative	—	grandmother, grand daughter, aunt or niece

Address correspondence to:

James Mackay, M.D.
Department of Clinical Oncology
University of Cambridge School of Clinical Medicine
Oncology Centre (Box 193), Addenbrooke's Hospital, Hills Road,
Cambridge CB2 2QUK
Phone (44 1223) 336800/217056 Fax (44 1223) 412213
E-mail jm232@cam.ac.uk

LOW RISK If there is only one affected relative, the risk of ovarian cancer is only slightly increased. It is inappropriate to offer these women genetic testing or screening. The cumulative risk by the age of 70 of ovarian cancer in the general population is approximately 1%, and the cumulative risk by the age of 70 for women who have one first degree relative with ovarian cancer is approximately 3% (6).

MODERATE RISK A woman who has two or more relatives, first degree to each other and one of them first degree to herself with ovarian cancer are at approximately 15–30% risk of ovarian cancer by the age of 70 (7). Or women who have one first degree diagnosed with ovarian cancer and one first degree relative diagnosed with breast cancer under 50. In this group it is appropriate to offer screening as part of a research study, which is discussed in a later section.

HIGH RISK A woman who has four or more relatives with ovarian and/or breast cancer at any age in two to three generations with one alive affected individual consenting to give a blood sample can be offered mutation searching. Once the mutation has been identified then the unaffected family members can be offered genetic testing (8). The process is discussed in more detail in the genetics section.

GENETICS Most epithelial ovarian cancers arise without known predictive factors. Recent progress in genetic analysis, in particular the identification of the BRCA1 gene has allowed the possibility of identification of women who are at high risk of developing ovarian cancer (9). Approximately 5% of ovarian cancers may be hereditary. The general population risk of developing ovarian cancer is approximately 1%, and in women with one affected relative it rises to 3–4%, and in women with two or more affected relatives it may be as high as 40% (6).

Over 80% of families with four or more cases of breast cancer diagnosed 60 years and/or ovarian cancer are linked to the BRCA1 gene. BRCA1 is also involved in families where only ovarian cancer is seen. A woman with a mutation in the BRCA1 gene has an approximate lifetime risk of developing breast cancer of 80% and a 25–60% risk of developing ovarian cancer (10). Women are in need of access to services which can inform them of their risk, and those women found to be at increased risk are expecting access to the most effective screening methods available (11).

A woman who has a mutated copy of the BRCA1 gene still carries a good copy of the BRCA1 gene. She passes one copy on to each of her children. Which copy is passed on is random and the mutated copy cannot be used up. So each child has a 50:50 chance of inheriting the good or mutated copy. A male can also carry a mutated copy of the BRCA1 gene, slightly

increasing their risk of colon and prostate cancer (10) and his children are at 50:50 chance of inheriting the mutated copy.

GENETIC TESTING Cancer genetic centres in the UK are able to offer to search for a faulty gene in families with four or more relatives with breast and/or ovarian cancer. This rather strict criteria is in place due to the small number of mutations being identified and when techniques improve then it is likely that this criteria will relax. Genetic testing can only be offered to unaffected family members once the mutation has been identified in an affected relative. If no mutation is found genetic prediction is impossible. It is important to discuss the realistic possibilities of genetic testing with the family, and to explore the implications of a positive and a negative result so that an informed choice can be made.

Current techniques mean that a blood sample from an affected relative has to be available, but it is thought that in the near future stored pathology samples will be able to be used to look for a mutated copy of BRCA1. Women who are concerned about their family history of cancer and their risk of developing it should have access to an expert team of doctors and nurses trained in cancer medicine and cancer genetics (12).

A protocol for BRCA1 genetic testing is adhered to by most UK centres and is represented in the *table* below:

Table 2. Protocol for BRCA1 gene testing

First interview with consultant in cancer genetics and clinical nurse specialist in cancer genetics	Explain risks of developing breast or ovarian cancer How a gene test is performed Implications of a positive and a negative result The timing of the test
One month later an interview with the clinical nurse specialist in the absence of the doctor	Check understanding of the implications of testing Reasoning behind decision-making Knowledge of breast/ovarian cancer Understanding of preventative options Offer of appointment with a surgeon to discuss prophylactic surgery A consent form is signed A blood sample is then taken
Two weeks later appointment for result	Result given at clinic Follow-up plan arranged if a mutation is present All extra screening to stop if a mutation is not present

OPTIONS AVAILABLE TO WOMEN WITH A SIGNIFICANT FAMILY HISTORY OF OVARIAN CANCER

A screening programme is offered to women at high risk of developing ovarian cancer in an attempt to detect its development at an early stage and therefore improve survival. Two

methods of screening are offered annually as part of the UKCCR national ovarian cancer screening study (13;14). This includes a blood test for CA125 and an ovarian ultrasound. The criteria to accept women into the study (13;14) are as follows:

Table 3. Familial ovarian screening study criteria inclusion criteria

2 or more first degree relatives with ovarian cancer
1 first degree relative with ovarian cancer and 1 first degree relative with breast cancer diagnosed < 50
1 first or second degree relative with ovarian cancer and 2 relatives with breast cancer diagnosed < 60 who are first degree relatives
a member of the family who has been identified with a mutation of one of the known ovarian cancer predisposing genes
3 individuals with colorectal cancer with at least one diagnosed < 50, and 1 case of ovarian cancer, with all individuals connected by first degree relationships

The best overall tumour marker for epithelial ovarian cancer is serum CA125 which is raised in a significant proportion of ovarian cancer patients (15). This is offered as part of the research study as its usefulness as a detector of pre-clinical disease is not yet proven. A normal level is < 30, if the level is raised then it is repeated 4-6 weeks later, and if it remains raised then further investigations are indicated.

In conjunction with CA125 screening an ovarian ultrasound is performed. If any abnormalities are detected on scan then this will be repeated 4-6 weeks later and if there are still abnormalities evident then further investigations are warranted including laparoscopy. The disadvantages to women are that the recall for a repeat blood test or scan raise anxiety, it is therefore essential to discuss the possibility of repeat tests prior to the commencement of the screening programme. At present there is a risk that women with abnormal screen results may have a laparotomy and the subsequent removal of an ovary, which on examination turns out to be a benign abnormality. Current practice leads to four operations being performed in order to detect one malignancy. Women still tend to opt for the screening programme despite the risks outlined.

In order for women to decide whether they wish to take part in a screening programme it is necessary to provide them with information on the advantages and the disadvantages. Unless a dialogue has taken place an informed choice cannot be made.

Prophylactic oophorectomy is another option available to women at high risk of developing ovarian cancer. The removal of the ovaries virtually reduces the risk of developing ovarian cancer to zero. However, rare cases have been cited in which

women develop what appears to be ovarian cancer despite the removal of the ovaries (16). The side effects of prophylactic oophorectomy include menopausal symptoms which women can be treated for with hormone replacement therapy.

CONCLUSIONS Health professionals and the general public are now aware that there is a genetic component involved in ovarian cancer. Centres in the UK are able to offer mutation searching and genetic testing to families at high risk of ovarian cancer. Current laboratory techniques are identifying few mutations in high risk families. This may be due to a number of factors including poor laboratory techniques, the possibility that the mutation is caused by other cancer predisposing genes, and that in some families the cancer will be due to chance. It is important to provide women with realistic information rather than create false hope by presenting genetic testing as a quick and easy procedure.

All those women eligible for mutation searching in the high risk group and those women in the moderate risk group will be offered annual ovarian ultrasound and CA125 testing as part of a national screening study. Few women decline the offer of screening and all appreciate being given the advantages and disadvantages so that unnecessary anxiety is reduced if recall occurs following an abnormal screen.

The clinical management of those presenting with a family history of ovarian cancer rests on stratifying them into high, moderate and low risk according to the policies defined in this article.

REFERENCES

1. Parkin DM. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606.
2. Parkin DM, et al. eds. Cancer incidence in five continents Vol. V1. IARC Scientific Publication No 120. Lyon 1992.
3. Kruger KS, Storm HH. Female genital organs. *APMIS* 1993; 101:107-121.
4. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 1989; 60:592-598.
5. Boyle P, Leake RW Epidemiological and biological interactions. In: Sharp F, et al. (eds) *Ovarian Cancer 4*. London Chapman and Hall Medical 1996; 91-101.
6. Jacobs I, Lancaster J. The molecular genetics of sporadic and familial epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol. Cancer* 1996; 6:337-355.
7. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a populationbased control study. *Am Epidemiol* 1988; 128:456-466.
8. Mackay J. The role of genetic testing in breast cancer by the year 2000. *Cancer Treatment Reviews* 1997; 23:513-522.
9. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens P, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 268: 66-71.
10. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet* 1994; 343:692-695.

11. Mackay J, et al. Clinical and ethical dilemmas in familial ovarian cancer. In: Sharp F et al. (eds) Ovarian Cancer 4. London Chapman and Hall. 1996; 81-90.
12. White E, Mackay J. Genetic screening - risk factors for breast cancer. Nursing Times 1997; 93:58-59.
13. The UKCCR National Familial Ovarian Cancer screening Study. Principal investigators: Mr Ian Jacobs, Consultant Gynae-Oncologist, St Bartholomew's Hospital, London and Dr James Mackay, Consultant in cancer Genetics, Addenbrooke's Hospital, Cambridge.

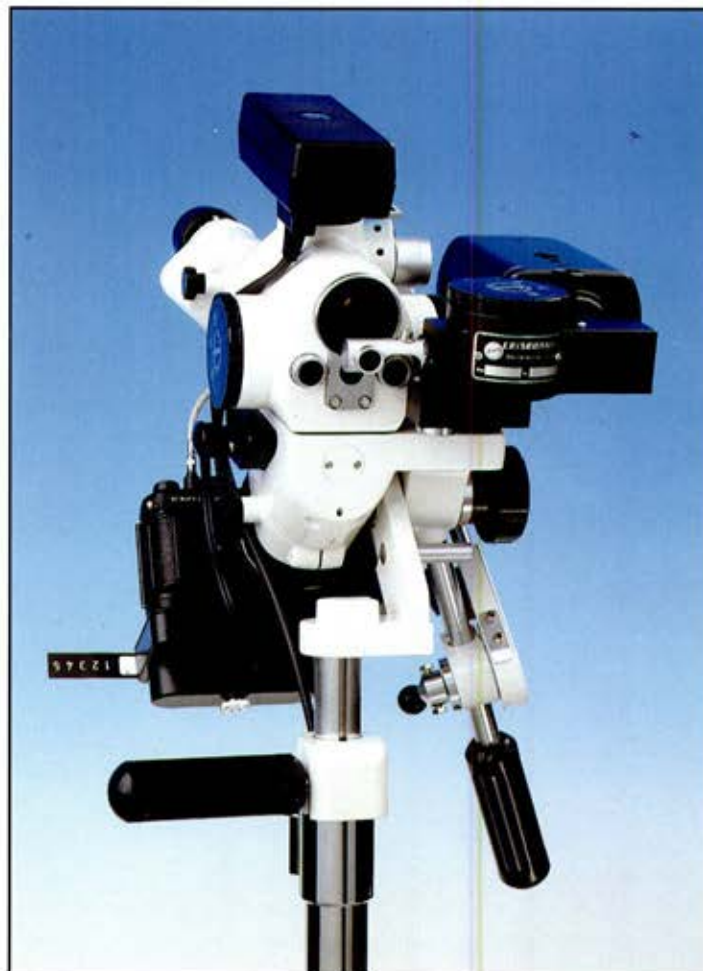
14. Cancer Research Campaign Factsheet 17. Ovarian Cancer - UK. 1997. CRC.
15. Jacobs I, Oram DA. Potential screening tests for ovarian cancer. In: Sharp F. (ed) Ovarian Cancer. Biological and therapeutic challenges. London Chapman and Hall 1990.
16. Tabacman JK, Tucker MA, Kase R, et al. Intraabdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer - prone families. Lancet 1992; 795-797.

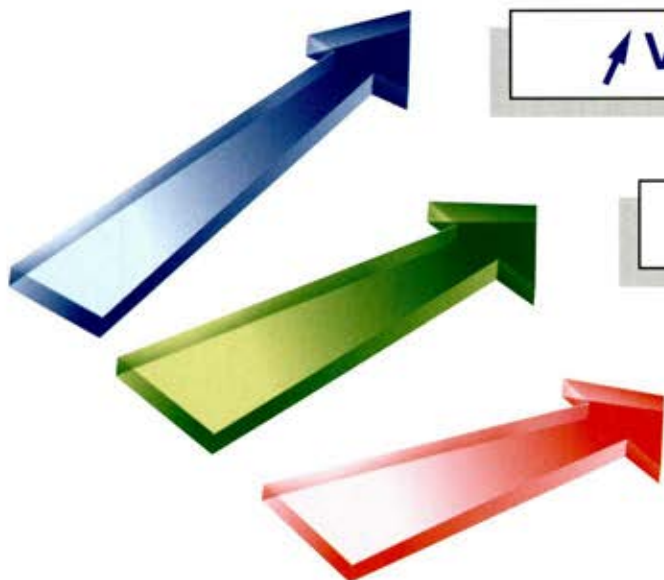


Minőségi kolposzkópok legteljesebb választéka. Egynagyítású, nagyításváltós, videó- és fotókolposzkópok, a megvilágítási sugármenetbe tükrözött elektronikus vaku, együtt-fotózott betegazonosító jelölés csak a LEISEGANG készülékeken!

A kolposzkópokon túlmenően a minimálisan invazív nőgyógyászat és sebészet teljes eszköztára, merev endoszkópok, kamerák, monitorok, komplett torony, CTG, pulsoximéter, kiváló minőségben, a legkedvezőbb áron!

TESTING / LEISEGANG Kft.
Tel.: 212-1838 • 06/30 503-116
Fax: 202-3580





⚡ Vénás tónus

⚡ Nyirokelfolyás

⚡ Mikrocirkuláció

detralex

Mikronizált, tisztított flavonoid frakció

mikronizált

ATC: C 05 CA bioflavonoid

Hatóanyag: 450 mg diosmin és 50 mg hesperidin film-bevonatú tablettaként. **Hatás:** Vénatonizáló és érhalózat védő hatását a vénás rendszeren fejt ki. Gátolja a vénák tágulását és csökkenti a vénás pangást. A mikrocirkuláció területén normalizálja a hajszálerek áteresztőképességét és erősíti a kapilláris ellenállást. Farmakológiai aktivitását kettős vak klinikai vizsgálatokkal igazolták a gyógyszer a vénás pleizmográfia paramétereire (vénás kapacitás, tágulékonyság, kiürülési idő) kifejtett hatása alapján. Megállapították, hogy a gyógyszer fokozza a vénás tónust és csökkenti a vénák kiürülési idejét. Angiostrometriás mérések igazolták, hogy kapilláris fragilitás fennállása esetén a gyógyszer fokozza a hajszálerek ellenállását. Felezési ideje 11 óra. Kiürülése főként a széklettel, és kb. 14%-ban vizelettel történik. **Javallatok:** Az alsó végtagok krónikus vénás elégtelenségének mind organikus, mind funkcionális formájában:

– feszülés, nehézség érzés
– fájdalom

– éjszakai lábkra görcsök

a haemorrhoidális vénák megbetegedéseiben.

Ellenjavallatok: A készítmények anyatejben való kiválasztódásáról nincs elég adat. Ezért szoptatás alatt a gyógyszer adását kerülni kell. **Adagolás:** Napi 2 tablettát elosztva, étkezés közben. Haemorrhoidális krízis esetén 4 napon keresztül napi 6 tablettát, majd további 3 napon keresztül napi 4 tablettát. **Mellékhatások:** Ritkán előforduló, enyhe gastrointestinális és neurovegetatív panaszok, melyek nem teszik a kezelés leállítását szükségessé. **Csomagolás:** Dobozonként 30 db film-bevonatú tablettát.

Eltartási utasítás: Szobahőmérsékleten tartandó.

OGYI eng. sz.: 2001/41/91.

Rövidített alkalmazási előírat.

Részletesebb információ: Servier Hungária Kft.

1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12.

Tel.: 266-3210 Fax: 117-3425



**Döntő terápiás előny a betegeknek
a következő esetekben:**

Krónikus vénás elégtelenség:

napi 2 tablettát

Akut aranyeres krízis:

6 tablettáig naponta

Cyclo-Menorette®

1 mg ösztradiol-valerát, 2 mg ösztriol, 0,25 mg levonorgesztre

Ciklikus hormonpótló készítmény a pre- és perimenopausális panaszok kezelésére



1mg ösztradiol-valerát
A LEGKISEBB HATÉKONY DÓZIS

2mg ösztriol
**A HÜVELYHÁM ÉS AZ UROGENITÁLIS
RENDSZER SORVADÁSA ELLEN**

0,250mg levonorgesztre
**HATÉKONY VÉDELEM AZ ENDOMETRIUM
HYPERPLÁZIÁVAL SZEMBEN**



Összetétel:

1-11 nap
1 mg ösztradiol-valerát
2 mg ösztriol

12-21 nap
1 mg ösztadiol-valerát
2 mg ösztriol + 0,25 mg levonorgesztre

A változókor kezdetének optimális hormonpótló készítménye

CYCLO-MENORETTE®

draszé

ATC: G03F B19

Ciklikus, ösztrogén (ösztadiol, ösztriol) és gesztogén (levonorgesztre) hormont tartalmazó gyógyszerkészítmény menopausális panaszok kezelésére, valamint postmenopausális osteoporosis megelőzésére.

Az ösztriolnak, az ösztadiolnál gyengébb a központi idegrendszerre és a méh nyálkahártyájára kifejtett hatása, viszont erősebb a hüvelyi epithel sejteire, valamint a cervix nyákra kifejtett hatása. Az ösztadiol fokozza az ásványi anyagok beépülését a csontokba. A két ösztrogén kombinációja az egymást kiegészítő hatás következtében lehetővé teszi a viszonylag alacsony ösztrogén adag alkalmazását.

A levonorgesztre kifejezett gesztogén hatással rendelkezik, megakadályozza a rendszertelen vérzést és az endometrium hyperplasia kialakulását.

A gyógyszerkészítmény nem rendelkezik ovulációgátló hatással.

Hatóanyag 1 mg oestradiolum valerianicum, 2 mg oestriolum fehér drázenként; 1 mg oestradiolum valerianicum, 2 mg oestriolum, 0,25 mg levonorgestrelum rózsaszín drázenként.

Javallatok Menopausális ösztrogén hiány tünetek, pl. vérzészavarok, alvászavarok, hőhullám, urogenitális atrophia és hangulati zavarok kezelése; postmenopausális osteoporosis megelőzése a csonttörésekre való fokozott hajlam esetén.

Ellenjavallatok Terhesség, a májfunkció súlyos zavarai, Dubin-Johnson és Rotor-szindróma; fennálló vagy az anamnesisben szereplő súlyos cardiovascularis és cerebrovascularis elváltozás, thrombophlebitis, thromboembolias megbetegedések és ezekre való hajlam, emlő- vagy endometrium carcinoma, májdaganat; sarlósejtes anaemia, ismeretlen eredetű

hüvelyi vérzés, súlyos hypertonia, súlyos diabetes mellitus, a méhnyálkahártya elváltozásai, lipidanyagcsere zavarok; körülményben szereplő terhességi icterus, terhességi pruritus, herpes gestationis, otosclerosis (mely a megelőző terhesség/ek folyamán súlyosbodott).

Adagolás Naponta 1 draszé (lehetőleg mindig azonos időpontban) szabályos vérzés esetén a ciklus 5. napjától kezdve, szabálytalan vérzés vagy a vérzés teljes hiánya esetén bármikor elkezdve 21. napon át. A 21. nap után 7 gyógyszermentes nap következik, melynek ideje alatt menstruációszerű vérzés jelentkezik. A következő 21 draszé szedését a 7 napos szünet utáni 8. napon kell elkezdeni, akkor is, ha a vérzés ekkor még nem állt el.

A helyes szedési sorrendet először a fehér, utána a rózsaszín drázsék, számozás és nyílak jelzik a csomagoláson.

Ha a draszé bevétele elmarad a szokott időben, úgy azt 12 órán belül pótolni kell. Ha 12 óránál hosszabb idő telik el az utolsó draszé bevitelét követően, akkor az idő előtti vérzés elkerülése miatt az elfelejtett draszé/k/ kihagyásával kell folytatni a szedést a megkezdett csomagból.

Mellékhatások Hányinger, fejfájás, mellfeszülés, testsúly- és libidó változások, lehangoltság, chloasma, köztüvérek, kontaktlencse viselési panaszok. Ritkán triglicerid-szint emelkedés, vércukorszint emelkedés, glükóz tolerancia csökkenés, vérnyomás emelkedés, thromboembolia, májbetegségek, sárgaság, epehólyag megbetegedések, bőrküts jelentkehetnek.

Eltartása: szobahőmérsékleten.

Megjegyzés: + csak vényre adható ki "Sz" jelzéssel.

Csomagolás: 21x, 3x21 (Wyeth-Pharma)

(Részletekben lsd. Alkalmazási előírás.)

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 7483/40/94.



WYETH-LEDERLE PHARMA

The management of familial colorectal cancer

JAMES MACKAY, M.D.

Department of Clinical Oncology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge

ABSTRACT The management of those presenting with a family history of colorectal cancer rests on stratification into three risk groups: 1. high risk - in whom there is a reasonable chance of identifying a faulty predisposing gene, 2. moderate risk - who have a significant risk of developing genetic colorectal cancer, and 3. low risk - individuals with a family history of colon cancer which does not significantly increase their risk. These risk categories must remain fluid, as advances in molecular biology lead to more accurate classification.

Key words familial colon cancer; genetic testing; colonoscopic screening

INTRODUCTION The clinical management of individuals presenting with a family history of colorectal cancer is based on these principles: 1. the identification and management of families in which the search for a mutation in a cancer predisposing gene is likely to be successful using our current laboratory techniques - 'high' risk families. 2. the identification and management of families in which the risk of developing colorectal cancer is significantly increased, but current techniques are unlikely to identify susceptibility genes - 'moderate' risk. 3. The identification and management of individuals with a family history of colorectal cancer, who are not at significantly increased risk of developing inherited colon cancer themselves - 'low' risk. Stratification into these three groups is the essential first step in the clinical management of all the inherited common cancers (1).

In this contribution we will look at the genes involved in inherited colon cancer, and pick out the important clinical messages to be conveyed to high risk families about genetic

testing and colonoscopic surveillance programmes, then look at the important clinical messages to be conveyed to moderate risk families, and finally look at the important messages to be conveyed to low risk families. The stratification into high, moderate and low risk families currently rests on an analysis of the family history, as in the management of familial breast and ovarian cancer, but in familial colon cancer there is the exciting possibility that improvements in our current knowledge of the molecular biology of colon cancer will allow a more accurate redefinition of these groups over the next few years.

'HIGH' RISK FAMILIES Hereditary non polyposis colon cancer is an autosomal dominant cancer predisposition syndrome, first described in 1913 (2). It is characterised by a predisposition to early onset (average age 46 years) and multicentric colorectal cancer. In some families there is also an increased risk of extracolonic cancers, principally uterine, ovarian and urothelial cancers. HNPCC can be sub-classified into Lynch Type 1 (without extracolonic cancers) and Lynch Type 2 (with extracolonic cancers) syndromes (3-5). In addition the Muir-Torre syndrome, characterised by the association of sebaceous cyst tumours and internal malignancies is a further HNPCC variant (6). HNPCC is defined by the Amsterdam Criteria (7), which were adopted to standardise research in this field but are conveniently applied clinically. HNPCC families have: 1. three relatives with histologically verified colorectal cancer, one being a first degree relative of the other two, 2. at least two successive generations affected, 3. colorectal cancer diagnosed in at least one relative before the age of 50, 4. familial adenomatous polyposis has been excluded. This is summarised in Table 1.

Familial adenomatous polyposis is an autosomal dominant precancerous condition characterised by multiple (>100) colorectal adenomas. It is caused by mutations in the tumour suppressor gene APC identified on chromosome 5Sq (8-9). The probability of colorectal cancer developing in untreated FAP patients approaches 100% by the age of 40 (10). FAP is a clearly defined condition separate from HNPCC and will not be considered further in this article, although it is of interest to note that there is a possibility of APC mutations in colon cancers developing in HNPCC families.

Address correspondence to:

James Mackay, M.D.
Department of Clinical Oncology
University of Cambridge School of Clinical Medicine
Oncology Centre (Box 193), Addenbrooke's Hospital, Hills Road,
Cambridge CB2 2QUK
Phone (44 1223) 336800/217056 Fax (44 1223) 412213
E-mail jm232@cam.ac.uk

Table 1. The Amsterdam Criteria for HNPCC

Three or more cases of proven colorectal cancer
One case diagnosed below 50
Colon cancer in two or three generations on the same side of the family
One affected relative; first degree to the other two affected individuals
FAP excluded

In 1993 several groups observed that amplification of repeat sequences from DNA of colon tumours in HNPCC families produced multiple length fragments showing up as 'ladders' on electrophoretic gels (11-15). This phenomenon is known as microsatellite instability, or replication error positivity (RER positive), and is a consequence of an inability to correctly repair DNA mismatches. Several of the genes in yeast involved in the DNA mismatch repair had already been identified (16), and it was a relatively simple step to pull out human homologues (the human equivalent of these yeast genes). Several of the human genes involved in DNA mismatch repair have now been identified using this experimental approach. Mutations in these genes were then identified in the germline of families with HNPCC (17-21). Two of these genes - hMSH2 and hMLH1 - are responsible for 50-60% of HNPCC families defined by the Amsterdam Criteria (22-24). Individuals who have inherited a mutated repair gene are more likely to develop right-sided colon tumours at a young age following the loss of the normal, or wild type, copy in colonic epithelial cells. This loss renders these cells deficient in DNA mismatch repair (18, 25), leading to microsatellite instability described as the "mutator phenotype", ie these cells allow the accumulation of mutations required for malignant transformation. Carcinogenesis is a multistage process, and several of the responsible events have been mapped out in sporadic colorectal carcinoma by *Vogelstein's group* (26). The differences between the carcinogenic pathways involved in the development of sporadic tumours and in the pathways involved in the development of HNPCC tumours remain an interesting area of investigation (27-29).

Cell lines carrying mutated DNA mismatch genes accumulate mutations at a much higher rate when grown in sub-optimal conditions, such as high density, than they do when grown in optimal conditions (30), suggesting that growth rate may be an important determinant of mutation accumulation (31-32). It is likely that cells in the relatively hypoxic centre of a growing tumour may become more repair deficient, allowing faster mutation accumulation and encouraging the development of a more aggressive cellular phenotype.

The clinical relevance of these recent laboratory discoveries is that it is now possible to identify germline mutations in a relatively high proportion of families with HNPCC as defined by

the Amsterdam Criteria. The proportion of families with inherited colorectal cancer who do not fit these criteria and who carry a DNA mismatch repair gene mutation is unknown, but is likely to be very much lower (33). Most cancer genetic centres therefore offer to institute the search for a mutation only in families fitting the Amsterdam Criteria, thus defining the high risk group in our stratification. Once a mutation has been identified in an individual affected with cancer in one of these families, predictive testing can be offered to unaffected individuals in these families.

Cancer genetics centres offering predictive testing for HNPCC genes follow similar protocols to those used for testing for other cancer susceptibility genes such as BRCA1 (34). These protocols should only be offered by trained cancer genetics teams, involving physicians and clinical nurse specialists trained in cancer medicine and cancer genetics with the appropriate expert laboratory and psychological support (35). Extensive evaluation of these programmes is essential. A recent report to the Chief Medical Officers of England and Wales, "Genetics and Cancer Services" has strongly recommended that no testing should be performed outwith specialist teams as part of the NHS Clinical Genetics Service in the United Kingdom (36).

COLONOSCOPIC SURVEILLANCE The question of offering unaffected members of HNPCC families regular colonoscopic surveillance in order to detect and treat polyps or early colon cancer has become less controversial recently, with published evidence that regular colonoscopy provides a survival benefit in these families. The interval between colonoscopies remains unclear, with the International Collaborative Group of HNPCC issuing a consensus statement recommending two-yearly colonoscopy (37). Several authors have suggested this interval is too long and should be reduced to 12-18 months (38-39).

If a mutation has been identified in an HNPCC family and unaffected individuals in that family have a genetic test and are shown not to carry the faulty gene, then all extra screening which has been set up will be stopped. The realisation that regular colonoscopy detects sporadic and genetic cancer and that not having a faulty gene reduces the risk of developing genetic cancer only, but there is still a risk of sporadic colon cancer, leads some individuals to decline genetic testing and continue with regular screening. This information should be clearly put forward to all individuals deciding about having a genetic test before they have the test. The decision to have a test is a very individualistic one and depends on that person's view of the desirability and perceived success rate of regular screening among other things. Early experience of offering genetic testing for adult cancer susceptibility genes has already shown that genetic testing may not be the universal

panacea it has been made out to be. The situation in FAP is slightly different, where identification of a gene carrier leads to frequent screening and usually prophylactic surgery at a young age (40). In FAP many centres offer testing in the early teens, as psychological adjustment to test results may be optimised by early testing. The offer of prophylactic colonic surgery to HNPCC gene carriers remains rare. Only time will tell if HNPCC genetic testing becomes as popular as FAP testing - early experience suggests it may not. As in all genetic testing programmes, it is vitally important individuals are fully informed of all the foreseeable disadvantages, as well as advantages of testing before the test is performed (34).

MODERATE RISK While the definition and management of the high risk group is now relatively clear cut, the definition and management of the moderate risk group remains very controversial, and there is an urgent need to remedy this. The current position in the United Kingdom is that many clinicians faced with individuals with one or two relatives with colon cancer, but not fitting HNPCC criteria, are not sure what to do. There is a temptation to offer screening, "to be on the safe side", or to attempt to reduce anxiety without sufficient analysis of the family history. This situation is analogous to current practice in the fields of familial breast cancer and familial ovarian cancer, where considerable resources have been wasted in screening those whose anxiety greatly exceeds their accurate risk.

The solution we have suggested is the institution of screening studies with clearly defined clinical inclusion criteria based on family history. This has been successful in the field of ovarian cancer with the introduction of the UKCCCR national familial ovarian cancer screening study, which is encouraging international collaborative information gathering (41-42). Vigorous attempts are being made to set up a mammographic screening study for those with a family history of breast cancer along similar lines.

Many centres offer screening to individuals fulfilling the following criteria: one first degree relative with colon cancer diagnosed under 45, or two first degree relatives with colon cancer diagnosed at any age.

In practice many units are following less restrictive criteria (43) and there is a great paucity of information on current practice, with many units having no written policy at all. One possible option is to set up a randomised trial of regular colonoscopy versus other screening modalities such as regular sigmoidoscopy or FOB testing in the moderate risk group.

MICROSATELLITE INSTABILITY Microsatellite instability or RER positive has been identified in many of the tumours from HNPCC families (11-15), but is also seen in a percentage of

apparently sporadic colonic cancers (44-45) with a higher frequency of RER positivity in individuals diagnosed below the age of 45 (46). This observation agrees with the epidemiological estimates showing risk is significantly increased if a first degree relative developed colon cancer before 45 (47-48).

This opens up the intriguing possibility of testing all colon cancers developing before the age of 45, or all right-sided colon cancers for microsatellite instability. If instability is identified, that patient's family are then considered high risk and are managed in a similar way to HNPCC families. If this approach is shown to be cost-effective, then it raises the question of whether all colorectal cancers should be tested for RER positivity as a first step to identifying a high risk population. The cost implications of this approach are clearly high; however there may be sufficient data available to allow accurate modelling of the likely cost: benefit ratio.

LOW RISK The institution of screening studies with clear inclusion criteria for the moderate risk group is an essential first step in defining the low risk group - individuals with a family history of colon cancer who do not fit the study inclusion criteria. These individuals need information on the difference between genetic and sporadic colon cancer, and the supportive reassurance that their relative's cancer was likely to be sporadic and so their personal risk of developing colon cancer is only slightly above that of the normal population. They need adequate information on the advantages and disadvantages of regular colonoscopy, aiming to convince them that the disadvantages outweigh the advantages in their individual situation. It is imperative that the information given is consistent from primary care to secondary care (those offering colonoscopic screening), to tertiary care (cancer genetics centres offering genetic testing). While providing this information in a careful and supportive environment may be time consuming and require public and professional education, it is very likely to be more cost effective in the long term than allowing the persistence of ad hoc, unmonitored and unevaluated colonoscopic screening as is happening at present.

CONCLUSIONS 1. The clinical management of those presenting with a family history of colorectal cancer rests on stratification into high, moderate and low risk groups. 2. The high risk group is defined by the Amsterdam Criteria, and there appears to be a consensus on management. 3. The moderate risk group can only be adequately defined and managed by the institution of screening studies with clear inclusion criteria. 4. The institution of such studies is an urgent priority to allow consistent management of the low risk group. These definitions must remain fluid, as evolving molecular biological knowledge may well allow for more accurate definition of these groups over the next few years.

REFERENCES

- Mackay J. The role of genetic testing in breast cancer by the year 2000. *Cancer Treatment Reviews* 1997; 23:513-522.
- Wartin AS. Heredity with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913; 12:546-555.
- Vasen HF, Offerhaus GJ, den Hartog Jager FC, et al. The tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in the Netherlands. *Int J Cancer* 1990; 46:31-34.
- Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II) Genetics, pathology, natural history and cancer control. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53:143-160.
- Lynch HT, Lynch JF. The Lynch syndromes. *Curr. Opin. Oncol.* 1993; 5:687-696.
- Hall NR, Williams AT, Murday VA, et al. Muir-Torre syndrome: a variant of the cancer family syndrome. *J Med Genet* 1994; 31:627-631.
- Vasen HF, Mecklin JP, Dhan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) Dis. *Cofon Rectum* 1991; 34:424-425.
- Kinzler DW, Nilbert NC, Su LK, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253:661-665.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66:589-600.
- Bulow S. Familial polyposis coli. *Dan. Med. Bull.* 1987; 34:1-15.
- Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260:812-816.
- Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54:1645-1648.
- Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363:558-561.
- Peltomäki P, Lothe RA, Aaltonen LA, et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterise the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res* 1993; 53:5853-5855.
- Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260:816-819.
- Strand M, Pralla TA, Liskay RM, et al. Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutations affecting DNA mismatch repair. *Nature* 1993; 365: 274-276.
- Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homologue MSH2 and its association with hereditary non-polyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75:1027-1038.
- Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutation of a mutS homolog in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75:1215-1225.
- Bronner CE, Baker SM, Morrison PT et al. Mutation in the human mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368:258-261.
- Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei Y-F, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263:1625-1629.
- Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 371:75-80.
- Froggatt NJ, Koch J, Davies R, et al. Genetic linkage analysis in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome. *J Med Genet* 1995; 32:352-357.
- Froggatt NJ, Brassett C, Koch DJ, et al. Mutation screening of MSH2 and MLH1 mRNA in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome. *J Med Genet* 1996; 33:726-730.
- Liu B, Parsons RE, Hamilton SR, et al. hMsh2 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res* 1994; 54:4590-4594.
- Parsons R, Li G-M, Longley MJ, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER + tumor cells. *Cell* 1993; 75:1227-1236.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-767.
- Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993; 105:3-7.
- Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108:1405-1411.
- Scott RJ. Epidemiology of colorectal cancer: questions answered and questions remaining. In: Mulfer HJ, Scott RJ, Weber W. (eds) *Hereditary Cancer*. Basel, Karger, 1996; 84-92.
- Richards B, Zhang H, Phear G, et al. Conditional mutator phenotypes in MSH2-deficient tumor cell lines. *Science* 1997; 277:1523-1526.
- Reynolds TY, Rockwell S, Glazer PM. Genetic instability induced by tumor microenvironment. *Cancer Res* 1996; 56:5754-5757.
- Strauss BS. The origins of point mutations in human tumor cells. *Cancer Res* 1992; 52:249-253.
- Ponz de Leon M. Familial and hereditary tumors. In *Recent Results in Cancer Research*. Berlin, Springer-Verlag, 1994.
- Mackay J, Ponder BAJ. The management of inherited breast cancer risk. In: Bonnadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM. (eds) *Textbook of breast cancer, A clinical guide to therapy*. London, Martin Dunitz, 1997; 65-76.
- White E, Mackay J. Genetic screening: risk factors for breast cancer. *Nursing Times* 1997; 93:58-59.
- Harper P. Report of a working party to the Chief Medical Officer Genetics and Cancer Services. 1996.
- Vasen HFA. International Collaborative Group on Hereditary Non Polyposis Colon Cancer. *Lancet* 1996; 348:465.
- Vasen HFA, Nagengast FM, Meera-Khan P. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995; 345:1183-1184.
- Burke W, Petersen G, Lynch P et al. Recommendations for follow up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I: Hereditary non-polyposis colon cancer. *JAMA* 1997; 277:915-919.
- Maher ER, Barton DE, Slatter R. Evaluation of molecular genetic diagnosis in the management of familial polyposis coli: a population based study. *J Med Genet* 1993; 30:675-678.
- The UKCCCR National Familial Ovarian Cancer Screening Study. Principle investigators Mr Ian Jacobs, Consultant Gynaecological Oncologist, St Bartholomew's Hospital, London and Dr James Mackay, Consultant in Cancer Genetics, Addenbrooke's Hospital, Cambridge.
- Cancer Research Campaign Factsheet 17 Ovarian Cancer - UK 1997. CRC.
- Dunlop M, Campbell H. Screening for people with a family history of colorectal cancer. *BMJ* 1997; 314:1779-1780.

44. Lothe RA, Peltomaki P, Meling GI, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993; 53:5849-5852.
45. Kim H, Jen J, Vogelstein B, et al. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994; 145:148-156.
46. Samowitz WS, Slattery ML, Kerber RA. Microsatellite instability in human colonic cancer is not a useful clinical indicator of familial colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 109:1765-1771.

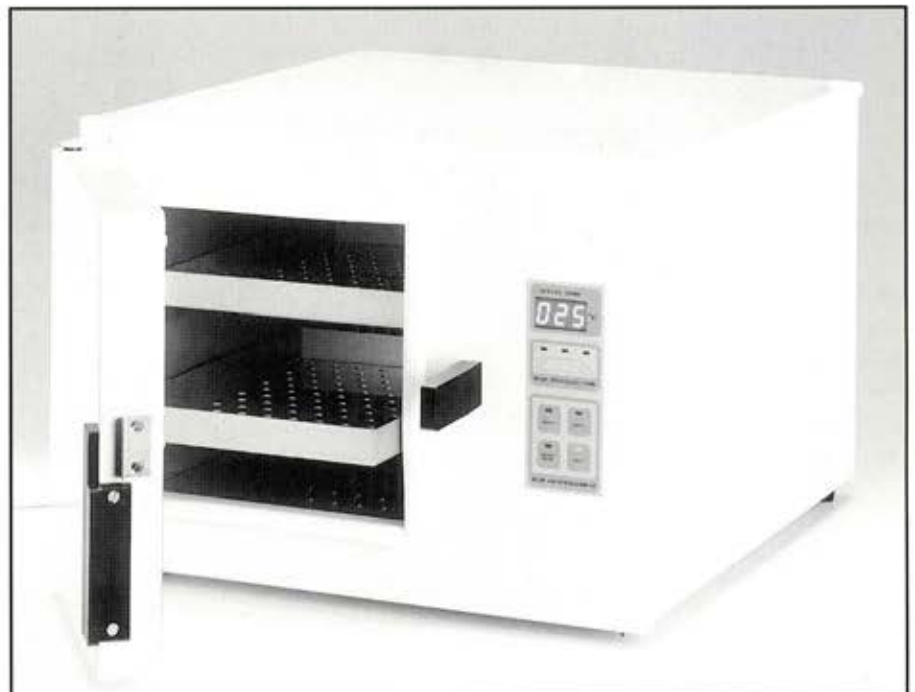
47. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah population base. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1618-1626.
48. St John DJB, McDermott FT, Hopper JL, et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118:785-790.

STERILOMAT KLM 100

Automatikus üzemű
hőlégszterilizátor



VÁSÁROLJON
A GYÁRTÓTÓL!



KONDI BT.

1037 Budapest, Üde u. 8.
Tel./Fax: 367-8701 • Tel.: 250-7183

Invitation

11th International Meeting of Gynaecological Oncology (ESGO11)

EUROPEAN SOCIETY OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY

DATE 8-12 May 1999

LOCATION Budapest, Hungary

Dear colleagues,

On behalf of the Executive Council of the European Society of Gynaecological Oncology, I wish to extend an invitation to you to attend our 11th International Meeting of Gynaecological Oncology, ESGO11, in Budapest, Hungary from May 8-12, 1999.

The organising committee will make every effort to continue the tradition of excellence set in previous meetings of the Society.

The scientific programme will be structured in topic-oriented sessions. Each will cover one topic from basic science to clinical practice on a multidisciplinary basis -- including reviews, debates, free papers, and poster presentations -- within the guidelines set out by the Session Chairperson. Most sessions, therefore, will be of interest to the entire spectrum of the audience. The chosen themes will focus not only on the most recent advances made in the prevention, diagnosis and treatment of neoplastic diseases of the female genital tract and breasts, but also on the rapidly changing concepts pertaining to the development of cancer, and the ground-breaking and innovative approaches to cancer management based on the discovery that cancer is a genetic disease. Management of tumours which do not originate in, but are related to, the female genital tract will also be discussed. Other scientific features include Teaching Lectures, Symposia and Posters, with the main emphasis of the latter. There will be no parallel sessions. In addition, following the tradition of ESGOIO, a wide variety of pre-congress courses will be organised, all with the aim of helping you improve your care of cancer patients. ESGO11 will offer to participants the opportunity to meet experts and colleagues from all corners of the globe.

For information and registration:

Prof. Dr. Péter Bősze
1301 Budapest, PO Box 46, Hungary
Phone (36 1) 275 2172
Fax (36 1) 275 2172
Email bosze@mail.mata.hu

As an indicator of the interest this event is attracting, it is my pleasure to acknowledge that such a large body of International Societies and other organisations have cordially accepted to participate. This amounts to a guarantee of the high scientific level of the Meeting.

As for the venue, Budapest offers warm hospitality, with lots of cultural and tourist attractions. Participants will have an opportunity to experience some of them. The City is proud to host the 11th International Meeting of Gynaecological Oncology.

We are looking forward to welcoming you to Budapest -- and look forward as well to your invaluable contribution to ESGO11.

Sincerely,
Péter Bősze, M.D., ESGO11 President

THE CITY OF BUDAPEST With its over 2 million inhabitants, Budapest, the capital of Hungary, is the largest city in a country of 11 million people, and is also the richest in attractions. The city lies in the heart of Europe, on both banks of the river Danube.

Thanks to its favourable geographical position, the place was, even in ancient times and the Middle Ages, an important road junction and a major settlement. If we take into account its Roman predecessor, Aquincum, we can say that it is 2,000 years old. However, Budapest did not officially come into being until as recently as 1873, when the three independent towns of Pest, Buda and Óbuda (Old Buda) were united. Thus, a settlement with over two thousand years of history has only been 'Budapest' for the past 125 years.

The beautiful setting of the city, its artistic monuments dating from so many different periods, its lively cultural life and numerous medicinal baths, its fine food and drink, and its animated population and warm hospitality -- these assets deservedly attract more and more foreign visitors each year.

CONGRESS VENUE: PESTI VIGADÓ This over 130-year-old building is one of the best existing examples of the Hungarian romantic style, and was designed by Hungarian architect Frigyes Feszl. It is located right in the centre of Budapest at the Danube, in the vicinity of first-class hotels.

Clinical and social implications of genetic testing for breast, ovarian and colorectal cancer susceptibility genes

G. LARRY MAXWELL, M.D., MICHAEL CARNEY, M.D., ANDREW BERCHUCK, M.D.

Departments of Obstetrics and Gynecology/Division of Gynecologic Oncology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

ABSTRACT Genes that are responsible for a significant fraction of familial breast/ovarian cancers and familial colorectal cancers have been identified. With the availability of genetic testing, it is hoped that cancer prevention and early detection efforts can be focused on mutation carriers, while non-carriers in these families can be reassured. It is important, however, that women receive educational material and counseling prior to their decision to undergo testing. In addition, post-test counseling and follow-ups are crucial to help individuals work through various psychological issues and decisions regarding prophylactic surgery and other interventions designed to decrease cancer mortality. Cancer genetic susceptibility testing could potentially lead to discrimination against carriers in the areas of insurance and employment. These and other social, ethical and legal issues represent significant challenges that societies must address.

Key words breast cancer, ovarian cancer, colon cancer, genetic testing

INTRODUCTION Malignancies of the breast, ovary and colorectum are the most common hereditary cancers in women. It is thought that 5-10% of these cancers have a hereditary basis (1). The identification of autosomal-dominant cancer susceptibility genes represents a milestone in the management of hereditary cancer syndromes. With the availability of genetic testing, it is hoped that cancer prevention and early detection efforts can be focused on mutation carriers, while non-carriers in these families can be reassured that they have no increased risk. Since the benefits of genetic testing remain unproven, it is important that individuals receive educational

material and counseling prior to any decision to undergo testing. In addition, post-test counseling and follow-ups are crucial to help work through various issues such as decisions regarding prophylactic surgery and other interventions designed to decrease cancer mortality. Finally, the ability to perform cancer genetic susceptibility testing raises several social, ethical and legal issues that societies must address.

PRINCIPLES OF FAMILIAL CANCER ASCERTAINMENT, GENETIC TESTING AND COUNSELING

Obtaining a thorough cancer history from the patient and/or the family is a vital step in caring for families with hereditary cancer (Table 1). Unfortunately, most clinicians are not thorough enough in gathering a family history. Henry Lynch (2) reviewed the charts of 200 consecutive patients previously evaluated by an oncologist of which he subsequently obtained a history. Upon comparing the two, he discovered glaring omissions were frequent. In most charts the family history was either entirely omitted or described as negative when, in reality, familial clusters of cancer were present. In another study, David et al. (3) surveyed the recording of family cancer history in the records of 64 New York hospitals, and found that only 4 of the 64 actually had a place to record such a history in the record.

Table 1. Steps of cancer susceptibility genetic testing

Obtain personal and family history of cancer
Confirm precise cancer diagnosis in affected individuals
Estimate risk of hereditary cancer syndrome
Education and informed consent
Genetic testing
Post-test counseling and follow-up

A complete family cancer history should begin by ascertaining cancer information on all first-degree relatives, including mother, father, siblings and children. Data on second-degree relatives, including grandparents, aunts, and uncles, also need to be obtained. If even more extended family history is available, it should be recorded. In addition, family members with-

Address correspondence to:

Andrew Berchuck, M.D.

Department of Gynecology/Division of Gynecologic Oncology,
Duke University Medical Center
Box 3079, Durham, NC 27710 USA
Phone (919) 684-3765 Fax (919) 684-3765
E-mail BERCH001@MC.DUKE.EDU

out cancer should not be overlooked; their unaffected status can be a clue to the inheritance pattern. A family cancer history should ideally be obtained from more than one individual in families where there is a suspicion of a hereditary syndrome (4). This information can be depicted in diagram form in a pedigree. To make a pedigree as accurate as possible, it is ideal to obtain pathological records and medical summaries of affected relatives, although this can be quite cumbersome.

The pedigree can concisely convey a large amount of information, including the presenting cancer case (proband), others who have been diagnosed with cancer, those who have died and those at risk. Important additional information recorded includes the age of onset of the cancer, second cancers, bilaterally of a cancer, stage and histology (5). Likewise, if there is a known genetic disorder in the family, this should be noted since some syndromes predispose individuals to certain cancers (e.g. Fanconi's anemia, xeroderma pigmentosa, Bloom's syndrome, and ataxia-telangiectasia). Finally, a complete history of potential modifying factors including, but not limited to, hormone use, birth-control pill use, menopausal status, diet, parity, breast-feeding history, and concomitant medical conditions.

Once a family is suspected of having a hereditary cancer syndrome, genetic counselors should be involved in all phases of the genetic testing process, since they are specifically trained in educating patients about inherited cancer syndromes (6). If it is thought that there is a sufficiently high likelihood that a family may carry a mutation in a cancer-causing gene, extensive non-directive counseling and education is essential prior to genetic testing. Individuals should understand the risk of testing positive, potential benefits of the test, and the social and psychological implications of testing. A patient should be required to sign a written consent form confirming that they have been fully educated and informed about the test and its potential repercussions and benefits. About three-quarters of candidates who seek counseling elect to undergo cancer genetic testing (7).

Test results should be conveyed in a setting in which multidisciplinary input from genetic counselors, oncologists and others is available. Additional psychological support and encouragement should also be offered at this juncture. The lifetime cancer risk as well as the options for prevention should be reviewed. Because cancer genetic testing is relatively new, the optimal strategy for decreasing cancer incidence and mortality in carriers remains uncertain. Referral to cancer genetics clinics will facilitate research in this area which will hopefully lead to evidence-based clinical guidelines in the future. One of the most difficult situations in cancer genetic counseling is the family with a strong history in which a mutation in a cancer susceptibility gene cannot be found.

GENETIC TESTING FOR HEREDITARY BREAST/OVARIAN CANCER Mutations in the BRCA1 and 2 genes account for most hereditary ovarian cancer cases, and at least half of hereditary breast cancers. Approximately 80-90% of the mutations in these two genes predict truncated protein products (8). Missense mutations that encode a full-length protein product in which a single amino acid is altered occur in about 10-15% of hereditary cases. In some families it may be difficult to distinguish disease-causing mutations from insignificant, rare polymorphisms (9). Segregation of a missense alteration with breast and ovarian cancer in a family suggests, but does not prove, its significance.

The most reliable method of detecting mutations in BRCA1 and BRCA2 is to sequence the entire coding region. If sequencing is performed using genomic DNA, intronic splice sites, which occasionally may be the target of mutations, also can be examined. Because automated DNA sequencing is highly labor intensive, other techniques also have been used to screen for mutations. Reliance on other methods, however, lowers sensitivity for detecting mutations to about 70-90% (10). Sequencing remains the gold standard for mutational testing, but new technologies allowing for rapid and less expensive mutational testing may be on the horizon.

Because testing for mutations in BRCA1 and 2 is relatively new and trials have not yet been performed to prove that genetic testing reduces cancer mortality, some have suggested testing should be confined to research protocols. On the other hand, it can be argued that the appropriate role of healthcare providers is to provide access to information and non-directive counseling, and that individuals should decide for themselves whether or not to undergo testing.

Although mutations in BRCA1 and 2 have been noted in some women without a family history of breast or ovarian cancer, the incidence is low and cost considerations prohibit mutational screening in the general population. The probability of finding a BRCA1 or 2 mutation in a woman over age 50 who is the only individual in her family with ovarian or breast cancer is less than 5%. At the other extreme, in families with two cases of breast cancer and two cases of ovarian cancer, the probability of finding a mutation may be as high as 80-90% (10).

Those who believe it is reasonable to test "high-risk" individuals generally advocate testing when the family history suggests at least a 10-20% probability of finding a mutation. In practical terms this translates into two first-degree relatives with either ovarian cancer at any age or breast cancer before age 50. It is preferable to test affected individuals in a "high-risk" family first, since a negative test in an unaffected individual may reflect failure to inherit the mutant allele even

though others in the family carry a mutation. In cases in which affected individuals have died or are unwilling to be tested, unaffected individuals may be tested first. Another option is to retrieve tissue blocks from deceased individuals, which can then be tested for mutations. Once a mutation is identified in an affected individual, others in the family can be tested much more rapidly and inexpensively. Testing can result in conflicts in families when some individuals do not wish to share information regarding test results.

One significantly under-emphasized opportunity in familial cancer clinics is that of reassure women who do not have a family history or who have a negative BRCA1 and 2 test that they probably do not have a high risk of developing ovarian or breast cancer. This reassurance must be tempered with the realization that other breast/ovarian cancer susceptibility genes may exist. Although it appears that most hereditary ovarian cancer is due to BRCA1 and 2, only about half of familial breast cancers may be attributable to mutations in these two genes. Since the benefits of genetic testing remain hypothetical, it is important women receive educational material and counseling which explains the postulated risks and benefits prior to any decision to undergo testing. In addition, post-test counseling and follow-ups are crucial to help women work through various issues, including decisions regarding prophylactic surgery and other interventions designed to decrease cancer mortality.

With the discovery of BRCA1 and 2, only a minority of cases of familial ovarian cancer should be managed as we used to manage such cases – by simply recommending prophylactic oophorectomy on the basis of a strong family history (11-13). Although the penetrance of various mutations is still somewhat uncertain, it is clear that carriers have a strikingly increased risk of ovarian cancer relative to the general population. Annual screening with CA 125 and/or ultrasound is reasonable, but of unproven efficacy, in women in their reproductive years. Fortunately, the incidence of ovarian cancer in carriers does not begin to rise appreciably until the late 30s when most women have already completed their family. In view of this, prophylactic oophorectomy is probably a reasonable approach to decreasing ovarian cancer mortality in mutation carriers.

Prophylactic oophorectomy is an attractive option in mutation carriers for several reasons. First, this procedure can now be performed laparoscopically in an outpatient setting. In addition, most women do not view removal of the ovaries as cosmetically mutilating, and oophorectomy causes only modest changes in body image and self-esteem. Finally, estrogen replacement can be administered either orally or transdermally, thereby avoiding the deleterious side-effects of premature menopause. Although there is some concern that estrogen

replacement might increase the risk of breast cancer in these women, their risk for this kind of cancer is already exceedingly high.

Another strategy that has been suggested to decrease the risk of ovarian cancer in women with mutations is use of oral contraceptives, which decreases the risk of ovarian cancer in the general population by as much as 60%. Oral contraceptives might be a particularly attractive alternative for young women who have not yet completed childbearing, but it not known whether the protective effect observed in the general population pertains to mutation carriers. Finally, as with estrogen replacement, there is some concern that oral contraceptive pills might increase the risk of breast cancer.

Prevention of breast cancer mortality in BRCA1 and 2 carriers presents different issues because these cancers are much more readily detected at an early stage than ovarian cancers. As a result, breast cancer five-year survival is approximately 70% compared to only 30% for ovarian cancer. Furthermore, unlike oophorectomy, mastectomy causes marked alterations in self-esteem and body image even when breast reconstruction is performed. Many prophylactic mastectomies performed in the past have been subcutaneous mastectomies in which most of the breast tissue is removed but the nipple is preserved. Advocates of prophylactic mastectomy today generally recommend total mastectomy since malignancy can potentially form in the nipple if it is not removed. Even if a total mastectomy is performed, there is no guarantee that all of the breast tissue will be successfully excised.

Although some women will continue to choose mastectomy, close surveillance with mammography and breast self-exams may prove equally effective in reducing mortality in view of the good prognosis for women with early breast cancer. In this regard, Lynch (14) found that while 76% of BRCA1 mutation carriers accepted prophylactic oophorectomy, only 35% considered mastectomy a reasonable option. Beginning at ages 25 to 35, biannual mammography and clinical breast exams are recommended for individuals choosing intensive screening (15). Chemoprophylaxis of breast cancer using antiestrogens such as tamoxifen is another unproven strategy now being considered to reduce the incidence of breast cancer in carriers.

GENETIC TESTING FOR HEREDITARY COLORECTAL CANCER Two hereditary colorectal cancer syndromes have been described: familial adenomatous polyposis (FAP), which is associated with germline mutations in the APC gene, and hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), which is attributable to mutations in a family of genes involved in DNA repair. Although FAP is very rare, HNPCC families are thought to account for about 10% of all colorectal cancer cases. Many of the issues that were discussed with regard to BRCA1 and 2

testing in families with breast and ovarian cancer apply to genetic testing for hereditary colorectal cancer. Pedigrees should be thoroughly documented and the other critical steps in the genetic counseling process must occur. A diagnosis of FAP should be entertained in individuals with polyposis coli. The Amsterdam criteria requiring at least one family member with a diagnosis of colon cancer at an early age and at least 3 affected individuals in two contiguous generations serves as a reasonable guideline for selecting candidates for HNPCC testing.

Patients with FAP develop numerous colonic polyps, some of which progress to invasive cancers. In these rare individuals, genetic testing is relatively straightforward, since a single gene (APC) is responsible for this syndrome. When screening for HNPCC, the tumor is often first analyzed for mutations in microsatellite markers because these are present in most colon cancers arising in individuals who inherit mutations in the DNA repair genes. If microsatellite mutations are found, the DNA repair genes are then screened for mutations. As is the case for BRCA1 and 2, this is a highly labor-intensive process. There is no apparent correlation between clinical presentation and involvement of a specific DNA repair gene. Since MSH2 and MLH1 are responsible for most HNPCC families, these genes should be examined first.

Once a mutation is detected, all potentially affected family members can be offered testing. In view of the high penetrance of these mutations (approximately 90%), every effort should be made to identify affected family members. It has been demonstrated that colon carcinomas and resulting mortality are reduced in cohorts in which mutations have been identified (16). Mutations in DNA repair genes among patients not belonging to a HNPCC kindred are also associated with a significantly increased risk of lifetime cancer, especially among males (17). There is evidence to suggest that patients with HNPCC can develop invasive lesions from adenomas in as little as 2 years – this is in contrast to the general population where this transition is thought to require 8-10 years. For this reason, screening and surveillance must be frequent.

Current recommendations for colon cancer surveillance in HNPCC patients begin with genetic counseling at 20 years of age. A full colonoscopy should be done every two years until the age of 35 and annually thereafter. Colonoscopy rather than sigmoidoscopy is appropriate, as most of the colon cancers in this syndrome are right-sided (16). If cancer is found, at least a subtotal colectomy is indicated. Patients found to have an adenoma on colonoscopic screening are advised to undergo surgery because colonoscopic polyp resection is often inadequate with these broad-based lesions. In addition, patients who develop adenomas have a substantial risk of recurrent polyps and cancer formation.

It is well accepted that individuals who carry APC mutations should undergo prophylactic total colectomy. Half of these patients will develop colon cancer by 40 and all develop cancer by age 70 (17). In addition, some experts believe that prophylactic colectomy with ileorectal anastomosis is a reasonable option for asymptomatic carriers of inherited mutations in a DNA repair gene. The choice between close surveillance and prophylactic surgery is one that each carrier must decide for themselves after non-directive counseling.

In view of the increased risk of endometrial cancer, yearly endometrial sampling is suggested beginning at age 30 (18-19). In addition, the uterus and ovaries should be removed prophylactically in patients undergoing colectomy. Although pelvic ultrasound studies and serum CA 125 levels have been advocated for ovarian cancer screening in HNPCC families, the utility of these techniques for diagnosing ovarian cancer while it is still confined to the ovaries is unproven.

A low-fat, high-fiber diet decreases the incidence of colorectal cancer in the general population, but it is not clear whether dietary interventions would decrease the incidence of cancer in HNPCC families. Chemoprevention of APC with sulindac seems to reduce adenoma development in some patients, however (20). Additionally, data has linked aspirin intake to a reduction in colon cancer risk (21), but it is unknown if this affects the incidence of hereditary colon cancers.

PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ISSUES IN CANCER SUSCEPTIBILITY TESTING (Table 2.) Cancer risk assessment and genetic testing can have a number of undesirable psychologically consequences. Feelings of guilt may be pervasive in individuals found to carry mutations. Some may be reminded of their less than optimal support of relatives with cancer in the past or present. Healthy patients who test positive may experience "survivor guilt" when comparing themselves to relatives who have previously died from cancer. Others may feel guilty about the possibility of passing a germline mutation to their offspring (22). Lerman *et al.* (23) revealed that 22% of respondents reported that they would be less likely to have children if they tested positive, and 17% reported being uncertain as to whether they would continue a pregnancy if they tested positive for the BRCA1 mutation.

Although prenatal testing for cancer susceptibility mutations is technically feasible, many hereditary cancer clinics and testing facilities have elected not to provide this controversial service. The justification for aborting a fetus with a mutant cancer susceptibility gene seems marginal, as that individual likely will be unaffected by cancer for many decades. On the other hand, termination of pregnancies that carry mutant cancer susceptibility genes might be viewed as justified, since thousands of undesired pregnancies are aborted electively

Table 2. Social issues in cancer genetic testing

Confidentiality
Psychological sequelae
Prenatal genetic testing
Insurance discrimination
Employment discrimination

every year. With available reproductive technology, selective implantation of embryos with normal BRCA1 genes also is possible.

Risk notification can result in distress among both carriers and non-carriers of genetic mutations. Lynch *et al.* (24) evaluated the results of structured telephone interviews conducted three weeks following BRCA testing and found that mutation carriers were more likely to have sleep disturbances, persistent worries, confusion and depression. Additionally, 50% of non-carriers reported continued worries about their breast cancer risk (24). Higher levels of non-specific distress, avoidance and intrusive thoughts about breast cancer have similarly been reported among high-risk patients despite notification of normal mammography results (25). Further studies are needed to identify factors predisposing counseled patients to distress related to risk notification.

Following counseling, patients with a family history of breast cancer may have a heightened perception of lifetime cancer risk (26). Anxiety among women with genetic mutations can result in sub-optimal adherence to cancer surveillance programs. Psychological barriers to adherence, such as denial and fear of finding cancer, should be addressed in counseling sessions. Traditional barriers to breast cancer screening, such as radiation exposure with mammography and embarrassment, should also be discussed (27).

Counseling must also address the current limitations of genetic testing. Since testing is less than perfect, individuals designated as non-carriers for mutations may still harbor undetected mutations. In addition, women with negative tests for known genes could harbor mutations in other, yet unidentified, cancer susceptibility genes. Furthermore, not all carriers of mutations will develop cancer during their lifetime and increased surveillance may not ultimately affect their outcome (27).

The availability of genetic testing to assess future cancer risk has significant implications for health and life insurance. Insurance companies typically evaluate potential policy holders for various risk factors (a process known as underwriting) before determining premium amounts. Insurers are interested in identifying those at risk for cancer and other diseases so that rates and eligibility can be accurately assigned. Providers

of insurance argue that genetic testing can affect the purchasing practices of those who seek insurance. Individuals testing positive may attempt to buy more insurance or at least increase coverage while negative testing may prompt some to do the opposite. Insurance companies are concerned that unless the results of genetic testing are made available, applicants who conceal positive testing will begin to comprise a larger proportion of the insured population (28).

If identified, mutation carriers could potentially be denied or at least pay higher prices for health and life insurance. "Risk-sharing", in which all policy holders pay one price regardless of their risk status, may be a possible solution. However, this method would be attractive to people likely to make a claim and discourage membership by low-risk individuals (28). Policy holders at low risk for cancer may not be supportive of subsidizing high-risk patients in the form of higher premiums. In a survey by the *American Council of Life Insurance* (29), only 27% of policy holders claimed that they would be willing to increase their premiums so that everyone could receive insurance at the same price, regardless of risk status.

The potential for discrimination based on genetic status is an issue that has been raised as an argument against insurers having the right to test results. In addition to difficulty on obtaining insurance, misuse of genetic information potentially could have devastating consequences – including difficulty in securing employment. A passage in the United States of the Health Insurance Portability and Accountability Act, H.R. 3103, prohibits insurance companies from denying coverage for pre-existing conditions, such as genetic mutations. State governments are also enacting legislation aimed at protection of consumers against insurers. Forty-six states have set laws to limit premiums that can be charged to small high-risk groups. About 18 of these states also have limitations on underwriting (30).

Healthcare professionals should actively advocate that genetic testing for high-risk patients be used constructively to modify risk rather than stigmatize individuals or deprive them of appropriate care. For example, some insurers may attempt to deny payment for prophylactic surgery because it is a preventive measure rather than treatment of an illness. In one case, a strongly proactive group of physicians helped a woman to contest a district court's judgment in favor of the insurer, and the Nebraska Supreme Court eventually ruled that her insurance company must pay for her prophylactic oophorectomy (31).

Since the many social issues surrounding cancer susceptibility testing have not been resolved, genetic screening clinics should maintain patient confidentiality. Concerns about insurance discrimination represent the major reason that patients at

high risk for breast cancer decline the option of genetic testing (30). Some individuals may ask their insurance company to pay for testing and be willing to have this information recorded in their medical records. In the current climate in which it remains unclear whether legislation that protects mutation carriers will be enacted, many elect to pursue testing privately either through a research study or by paying for commercial testing themselves. In this setting, it is often difficult for healthcare providers to decide what should be documented in medical records. If it is noted that a patient has a high risk of carrying a mutation and should consider genetic testing, one could be accused of failing to respect confidentiality. Conversely, vague notes designed to protect confidentiality leave one open to the accusation of having failed to adequately inform an individual of the possibility that they may carry a mutation in a cancer susceptibility gene. Resolution of these and other social, ethical and legal issues that surround genetic susceptibility testing represent significant challenges for the next decade.

REFERENCES

1. Hardcastle JD. Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:66.
2. Lynch HT, Foillett KL, Lynch PM, Albano WA, Mailliard JL, Pierson RL. Family history in an oncology clinic: Implications for cancer genetics. *JAMA* 1979; 242:1268.
3. David KL, Steiner-Grossman P. The potential use of tumor registry data in the recognition and prevention of hereditary and familial cancer. *New York State J Med* 1991; 91:150.
4. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251.
5. Williams SD. Breast Cancer Genetics: Family history, heterogeneity, molecular genetic diagnosis and genetic counseling. In: *Current Problems in Cancer*. Mosby-Year Book, Inc., 1996:331.
6. Lynch HT, Fusaro RM, Lemon SJ, Smyrk T, Lynch J. Survey of Cancer Genetics: Genetic Testing Implications. *Cancer* 1997; 80:S523.
7. Rowley PT, Loader S. Attitudes of obstetrician-gynecologists toward DNA testing for a genetic susceptibility to breast cancer. *Obstet Gynecol* 1996;88:611.
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal A, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66.
9. Couch FJ, Weber BL. Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. *Human Mutation* 1996; 8:8.
10. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, Labrie F, Narod S, Couch F, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995; 273:535.
11. Wilson CA, Payton MN, Elliott GS, Buas FW, Cajulis EE, Grosshans D, et al. Differential subcellular localization, expression and biological toxicity of BRCA1 and the splice variant BRCA1-11b. *Oncogene* 1997; 14:1.
12. Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, Dowd P, Lynch ED, Rowell SE, et al. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet* 1994; 8:399.
13. Castilla LH, Couch FJ, Erdos MR, Hoskins KF, Calzone K, Garber JE, et al. Mutations in the BRCA1 gene in families with early-onset breast and ovarian cancer. *Nat Genet* 1994; 8:387.
14. Lynch HT. Many at risk consider prophylactic oophorectomy. *OB/GYN News*, July 1, 1997.
15. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. *JAMA* 1995; 273:577.
16. Parsons R. Molecular Genetics and Hereditary Cancer: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma as a Model. *Cancer* 1997; 80:S533.
17. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Gen* 1997; 6:105.
18. Lynch HT, Lynch J. Genetic counseling for hereditary cancer. *Oncology* 1996; 10:27.
19. Menko FH, Wijnen J, Khan PM, Vasen HFA, Oosterwijk MH. Genetic counseling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Oncology* 1996; 10:71.
20. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJE, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. In: *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer*. *JAMA* 1997; 277:915.
21. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, Booker SV, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328:1313.
22. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1593.
23. Kash MK, Holland JC, Osborne MP, Miller DG. Psychological counseling strategies for women at risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 1995; 17:73.
24. Lerman C, Audrain J, Croyle RT. DNA-testing for heritable breast cancer risks: lessons from traditional genetic counselling. *Ann Behav Med* 1994; 16:327.
25. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF, Slominski-Caster SM, Marod SA, et al. DNA screening for breast/ovarian cancer susceptibility based on linked markers: A family study. *Arc Int Med* 1993; 153:1979.
26. Valdimarsdottir HB, Bovbjerg DH, Kash KM, Holland JC, Osborne MP, Miller DG. Psychological distress in women with a familial risk of breast cancer. *Psycho-oncology* 1995; 4:133.
27. Lerman C, Lustbader E, Rimer B, Daly M, Miller S, Sands C, et al. Effects of individualized breast cancer risk counselling: a randomized trial. *J Natl Cancer Ins* 1995; 87:286.
28. Lerman C, Croyle R. Psychological issues in genetic testing for breast cancer susceptibility. *Arch Intern Med* 1994; 154:609.
29. Pokorski RJ. Insurance underwriting in the genetic era. *Cancer* 1997; 80:S587.
30. Dixon ME, Graber M, Perlman B. Monitoring attitudes of the public. American Council of Life Insurance, Washington, DC, 1995.
31. Holzman D. Health insurance bill provides first step toward tackling genetic discrimination. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1521.
32. Lynch HT, Severin MJ, Mooney MJ, Lynch J. Insurance adjudication favoring prophylactic surgery in heritable breast-ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol* 1995; 57:23.

Genetics of cervical cancer: clinical implications

PÉTER BÖSZE, M.D.

Department of Gynecologic Oncology, Saint Stephen Hospital, Budapest

INTRODUCTION Cervical carcinoma like other cancers is a multistep, multigenetic disease apparently initiated by human papillomaviruses (HPVs) in most if not all instances. Infection with certain HPV types are intimately linked with the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and invasive cervical cancer. HPV-DNA can be detected over 90% of CIN with PCR (polymerase chain reaction)-based technology and in the majority of invasive cervical carcinomas. More than 70 types of HPV have been identified, and only some of them have oncogenic potential. The most common oncogenic HPVs include HPV-16, HPV-18 and HPV-33. Women with normal cervixes infected by oncogenic HPV have an increased risk of developing CIN.

HUMAN PAPILLOMAVIRUSES AND PATHOGENESIS OF CERVICAL CARCINOMA HPVs are epitheliotropic double-stranded circular DNA viruses with a genome containing about 7900 base pairs. The HPV genome can be divided into three regions: early, late and up-stream regulatory region (URR). The early regions refer to early gene products encoded by open reading frames (transcriptional units of DNA encoding proteins) that are transcribed in the transformed cells. Both the encoding open reading frames and the early gene products are designated by the prefix „E”. The E6 open reading frame encodes a 15-16 kd protein (E6) containing two copies of a „zinc finger” motif as DNA-binding domain, that can be detected both in the nucleus and cytoplasm of the infected cells. The E7 protein encoded by the E7 open reading frame is thought to be homologous to the E1a gene product. It appears that the E6 and E7 proteins are the most important oncogenic products relevant to initiation and perhaps maintaining the transformation process. The early region encoding proteins, E1-6, are required for DNA replication and transcriptional control. Late regions refer to late gene products (mainly capsid or coat proteins, i.e. viral structural proteins) designated by the prefix

„L” and occur only in cells undergoing productive infection. Viral capsid protein synthesis occur late in the viral life cycle and is detected in the mature superficial epithelial cells. The URR contains promoter and enhancer elements that regulate E6 and E7 transcription. URR is thought to play the major role in controlling viral protein synthesis and replication. Sequence variation in URR of HPV 18 isolates from cervical carcinoma, mainly diversity and point mutation in the promoter region has been identified and found to be of clinical significance in terms of prognosis (1).

HPVs infect epidermal cell, get into the basal layer at the early stage of infection and replicate and viral capsids produced in maturing epithelium. Only epidermal cells are permissive for viral replication. Within the cells the virus directly binds to the mitotic spindle (episomal) resulting in polyploidy of the infected cells (productive viral infection). Then the HPV-DNA integrates into the chromosomes of the epithelial cells, i.e. into the host genome and induces other mechanisms such as activation of host genes (ras) etc., that results, through events mainly related to E1 and E2 open reading frames, in production of oncoproteins and aneuploidy. The sites of integration of the HPV genome to the chromosomal DNA appears to be random, well known chromosomal fragile sites, however, have been reported (2). Although integration near the family of myc oncogenes (3) as well as near the c-src-1 and c-raf-1 has been found (4), this may appear to be a chance event (5).

Experimental data suggest that the E6 and E7 oncoproteins encoded by the integrated HPV 16 or HPV 18 are capable to immortalize cells in cell cultures (6). These cells, however, are not tumorigenic unless ras oncogene is introduced (7). Epidemiologic evidence, significantly higher prevalence (20-40%) of HPV infection in the general population as compared to the rate of cervical carcinoma, also suggests that HPV infection alone is not sufficient, and other molecular events, e.g. co-operation with oncogenes such as ras and fos, are required for malignant transition of the epithelial cells (8-9). Indeed, it has been shown that E6 protein binds with the wild-type proteins encoded by p53 and E7 protein with Rb1 gene product, resulting in the displacement of the transcription factor E2F (10-12). These events disrupt the control mechanisms of cell proliferation allowing potentially damaged cells to con-

Address correspondence to:

Péter Bösze, M.D.
Department of Gynecologic Oncology,
Saint Stephen Hospital
1996 Budapest, Nagyvárad tér 1., Hungary
Phone (36 1) 275 2172 Fax (36 1) 275 2172
E-mail: bosze@mail.matax.hu

continue to cycle rather than undergo normal repair or programmed cell death i.e. apoptosis (10). According to *Wrede and Tidy* (5) „genetic studies have shown preference for the integrated HPV to be opened within the region, coding for the negatively acting HPV transcription factor, E2. The destruction of this gene may remove the normal break applied by E2 on the transcription of the oncogenic proteins E6 and E7 (13)”.

CHROMOSOME ABNORMALITIES Chromosome alterations including loss of chromosomes are common in invasive cervical carcinoma with a reported incidence of 95% in advanced disease (14). Alterations frequently involve chromosomes 1, 3, 4, 5, 6, 11, 13, 17, 18 and 21. Chromosomes 1 and 3 appear to be most commonly affected (15). Translocations between chromosome 1 and 3 have also been described (5).

DNA CONTENT Benign lesions of the uterine cervix do not show aneuploid patterns. However, HPV related lesions may be tetraploid, octaploid (16-19). *Böcking et al.* (16), *Shevchuk and Richart* (18), *Winkler et al.* (19) found no single aneuploid cell with a DNA content exceeding 5c in benign cervical lesions without morphologically detectable HPV infection. In contrast, malignant lesions are commonly aneuploid. Probably all potentially malignant lesions have single aneuploid cells with a DNA content greater than 5c. Thus benign and malignant lesions can be distinguished by the presence and absence of single aneuploid cells. In other words, with DNA measurement truly precancerous lesions can be separated from histologically identical reactive lesions. CIN is a histologic description of cell phenotypes with not much indication to the biologic behavior of the lesion. DNA measurement may be the key in understanding the biology of CIN. Consequently, there is no point in comparing DNA pattern with the grade of CIN but with the outcome of the lesion. Indeed, *Fu et al.* (20) demonstrated that all CIN that progressed to invasive carcinoma had an aneuploid DNA pattern. It appears that all CIN, irrespective of histologic grade, that show aneuploidy are premalignant lesions.

The sensitivity of DNA cytometry in predicting malignancy in dysplastic smears was 97%. False positive DNA diagnosis did not occur; no lesion with aneuploid pattern regressed (21). This finding, using the 5c-exceeding rate, was supported by other studies (22-24). In the presence of HPV infection the 9c threshold was set because up to 8c ploidy has been detected in such benign lesions. With this *Chatelain et al.* (12) reported 100% sensitivity and 83% specificity.

Abnormal DNA content has been reported to correlate with outcome in invasive cervical carcinoma. The higher the degree of aneuploidy the higher the incidence of advanced stage disease, lymph node metastases and recurrence. Other

noted that there is no general agreement regarding the prognostic significance of DNA analysis. The majority of cervical carcinoma are aneuploid, and only a minority is near-diploid. *Jakobsen et al.* (25) using DNA index and histopathologic score found that patients with DNA index <1.5 and histopathologic score <14 had no metastases. For them a simple hysterectomy is an appropriate treatment. *Braley* (26) has suggested that aneuploid tumors are apparently more radiosensitive and have a higher complete response rate.

LOSS OF HETEROZYGOSITY (LOH) LOH on various chromosomes has been frequently reported (5). Chromosomes involved varies from study to study, 3p (3p12-14.1, 3p13-25.3, 3p13-24.1) and 6p (6p21.3-22, 6p21.1-23) as well as 5p (5p15, 5p13.1-14.), 11p, 11q (11q23.3) and 18q being most commonly affected (27-31). LOH on chromosome 13q, site of the retinoblastoma gene (Rb1), and on 17p, the location of p53, has been less commonly found.

The reported incidence of LOH in cervical carcinoma varies between 12% and 43% (5). It would appear that the more advanced the disease the higher the frequency of the LOH. *Rader et al.* (30), *Mullokandvo et al.* (31) and *Kohno et al.* (28) have reported 25% incidence of LOH of 3p13-21.1 in stage I tumors whereas this reached 51% in more advanced diseases. *Mitra et al.* (29) have found a high incidence of LOH in the region 5p15 in both pre-invasive lesions (33%-60%) and in 48% of 25 invasive cancers and believe that this may be a potential site for tumor suppressor gene linked to the development of cervical neoplasia.

GENE MUTATIONS

RAS GENES The ras family oncogenes, H-ras, K-ras and N-ras, and their encoded protein, p21 are involved in the normal cell receptor signal transduction pathways. The p21 localizes to the inner cell membrane, engages in guanine triphosphate (GTP) binding and has GTPase activity (32). Ras proteins are apparently growth factors and are also involved in the terminal cell differentiation. Point mutations (single amino acid substitutions) at codons 12, 13 or 61 result in activation of the genes that encode mutant p21 with impaired GTPase activity (33-34). Codon 12 mutation has been shown most commonly followed by codon 13 mutation (33). Activated ras protooncogenes are strongly associated with carcinogenesis, and have been frequently found in many human cancers.

The results of the reports on the role of activated and overexpressed ras in the development of cervical carcinoma are conflicting. This might be explained by considerable methodological differences, and as noted by *Grendys et al.* (35) none of the early reports has analyzed all three (H, K, and N) genes as well as point mutations within codon 12, 13, and 61 concurrently. Increased incidence of ras p21 overexpression has

been found in high-grade CIN (36-37). In contrast, *Le et al.* (38) demonstrated no H-ras codon 12 mutations in CIN 1-3. Thirty-five percent of squamous cell cervical carcinoma showed ras mutations, 96% of which at codon 12 in one study (39), no K-ras mutation and H-ras amplification was found, however, in others (40-41). Of interest is the study by *Willis et al.* (41) which found a single K-ras, codon 13 mutation in a lymph node metastasis, but none in the primary tumors. *Grendys et al.* (35) reported on 24% ras mutation in 33 stage IB cervical carcinoma, the majority being squamous cell type. The detected mutations in H, K, and N-ras all occurred at codon 61, a finding that suggests that codon 61 of all three ras oncogenes is uniquely sensitive to mutation in cervical carcinoma. *Koulos et al.* (42) analyzing both adeno and squamous cell cervical carcinomas reported 12% incidence of K-ras mutation of codon 12. *Parker et al.* (34) believe that K-ras mutation is uncommon in adenocarcinoma of the uterine cervix suggesting that K-ras mutations are involved in the pathogenesis of only a minority of cervical adenocarcinomas. As with other tumor sites, activated K-ras genes occurred in higher frequency in adenocarcinomas as compared to the squamous counterpart of the uterine cervix (34, 43). In contrast, *Grendys et al.* (35) found higher frequency of ras mutation in squamous tumors, however, the number of patients with adenocarcinomas was small. Overexpression of p21 in squamous cell cervical carcinoma has been found to be associated with poor prognosis (37, 44-45).

The ras mutation rate in cervical adenocarcinoma is similar to that in endometrial adenocarcinoma (46), and therefore is not a useful molecular marker in distinguishing these two cancer types.

P53 MUTATIONS The p53 tumor suppressor gene encodes a DNA-binding protein with activity in cellular proliferation and transformation. Loss of normal p53 function results in deregulation in cellular proliferation and transformation. Mutation of the p53 gene, the most common genetic alteration in human cancer, often results in overexpression of the mutant protein easily detectable by intensive immunostaining. Lesser degree of staining appears to be less likely the reflection of a mutation of p53 gene (47-48). In the presence of HPV infection the E6 gene product that binds and inactivates the p53 protein, profoundly alters the pattern of p53 immunostaining. *Parker et al.* (34) believe that p53 mutations which give rise to high level of overexpression are mutually exclusive with the presence of HPV.

In cervical carcinoma, p53 mutation and 17p LOH have rarely been identified (47), perhaps as a result of the increased rate of degradation of p53 by the HPV E6 protein, a finding that demonstrates the important role that HPV contributes to the development of this cancer (47, 49). Primary p53 mutations

have been found to be associated with HPV-negative cervical carcinomas, that have a bad prognosis (49) and perhaps different molecular origins. What is of interest is the finding of *Parker et al.* (34) who demonstrated p53 positivity displayed a pattern of scattered staining cells in 50% of cervical adenocarcinoma with the few cells overexpressing p53 stained quite intensely. Although it has been reported for squamous cell carcinoma of the cervix as well (50) its clinical significance remains to be determined. *Tsuda et al.* (48) and *Busby-Earl et al.* (47) analyzed a few such case and found underlying p53 mutations in only 25% of the cases. The explanation for not all cells with p53 mutation overexpress the p53 protein is speculative. This might be an epigenetic phenomenon related to the cell cycle, transcriptional overexpression of the wild-type protein, or interaction with viral proteins such as HPV E6 (34).

The p53 mutation appears to be a late event in the development of cervical adenocarcinoma, and, as with adenocarcinoma of the endometrium, is associated with advanced stage with worse outcome (34, 51). This suggests the p53 mutation is likely to occur as a progression event (34).

The pattern and occurrence of p53 immunostaining of cervical adenocarcinoma is similar to those found in endometrial carcinoma. However, the p53 overexpression rate is somewhat higher in adenocarcinoma versus squamous carcinoma of the uterine cervix (47-48). In the later, p53 overexpression involves a minority of tumor cell nuclei only in most cases (48, 50). This may be due to the lower rate of HPV infection in cervical adenocarcinoma as compared to squamous cell carcinoma. The higher frequency of p53 overexpression in adenocarcinoma of the uterine cervix might suggest that inactivation of the p53 gene product is more commonly results from p53 mutation (34).

P16 AND RB PROTEINS The p16 is a tumor suppressor gene regulating the G1 check point by inhibiting cyclin-dependent kinases 4 and 6 that phosphorylate the retinoblastoma (Rb) protein and induce transcription factor E2F release from Rb protein. Inactivation of either p16 or Rb allows the cell to enter S phase following a short pause at G1 check point. Rb inactivation has been found to be reciprocal to p16 expression. In contrast to p53, immunohistochemical staining of Rb is not affected by the presence of HPV (34).

Parker et al. (34) reported on that both p16 and Rb proteins expressed in the majority of cervical adenocarcinoma suggesting that mutation of p16 and Rb genes do not play a direct role the carcinogenesis of cervical adenocarcinoma.

C-MYC GENE *Iwasaka et al.* (41) have reported on overexpression of c-myc gene in 44% of invasive cervical carcinoma. An increased level of c-myc transcription in tumors has

been associated with a significantly higher risk of relapse, irrespective of other prognostic factors. The c-myc overexpression appeared a more powerful prognostic factor than the nodal status (52)

OTHER GENES A number of other genes have been studied in patients with cervical carcinoma. These data are immature to draw reliable conclusions.

In summary, it appears that in spite the ever growing knowledge about gene alterations, the impact of these in cervical carcinoma is still in its preclinical stage.

CLINICAL IMPLICATIONS

CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA Histologically, the initial step, i.e. the HPV infection in its productive phase, is characterized by changes in the organization of the epithelium and cytological changes referred to as low-grade CIN. The second step when the HPV integrates into the host genomes, is characterized by more pronounced epithelial changes referred to as high-grade CIN (53). Histologic description of low- and high-grade CIN is beyond the scope of this paper. The diagnosis of low-grade CIN is subjective. There are several mimics of HPV infection such as squamous metaplasia, reparative processes including various infections, that should be distinguished from true low-grade HPV-related lesions. The only condition that mimic high-grade CIN is highly immature squamous metaplasia. The diagnosis of high-grade CIN by competent pathologists is accurate. The presence or absence and the type of abnormal mitotic figures are of particular importance in differential diagnosis and grading of CIN. Abnormal mitoses reflect aneuploid cells. It is important to know that aneuploid cells can be distinguished cytologically from polyploid cells based on the degree of nuclear atypia. A significant correlation has been found between aneuploidy and the histologic grade of CIN: over 90% of CIN 3 is aneuploid whereas only 50 to 60% of CIN 2 and 15% of CIN 1 is aneuploid (54).

HPVs cause two types of lesions within the cervical transformation zone and beyond: 1. condyloma acuminata, and 2. noncondylomatous type of infection called subclinical papillomavirus infection (SPI). SPI is clinically unapparent, minor-grade lesion. Both lesions are characterized by epithelial disarrangement and nuclear atypia. Koilocytes are common. The presence of nuclear atypia is a prerequisite for a diagnosis of an HPV-related lesion. Pronounced atypia and atypical mitosis are lacking in condylomas. Histologically SPI cannot be distinguish from low-grade CIN. There is a confusion regarding the nomenclature of HPV infection, e.g. flat condyloma, condylomatous atypia, koilocytotic atypia, condyloma planum, SPI etc. (55). What is important for the clinician is

whether or not the HPV infection is associated with CIN, and if so what is the grade.

It has been generally agreed that CIN is a two-disease process. The natural history of low-grade CIN is unpredictable. Most of these lesions regress spontaneously. Whereas large high-grade CIN is real precursor that progress to invasive cancer in most instances. The precancerous potential of a small CIN 3 lesions is difficult to determine. It is usually surrounded by a large area of low-grade CIN. The rate of progression of preinvasive lesions to invasive disease has been assumed to take 10 years as an average with exceptions of both rapid and very slow progression in a small percentage of the cases. The precise information on the duration of the intraepithelial phase is hindered by a moral barrier, namely all lesions are treated, and even biopsy only enhances the regression of CIN. The majority of CIN 3 lesions are associated with HPV 16, 18 and 33, however, some low-grade CIN are also harbor these viral types (56). A significant relationship has been reported between the presence of aneuploid cells and progression of CIN into invasive carcinoma (57) In this context CIN 1 and 2 with aneuploid cells might be considered as high-grade lesions, and, on the other hand, the rare diploid or polyploid CIN 3 appears to be low-grade with a chance of spontaneous regression. In spite, diploid pattern of true precursors and even of some invasive cervical carcinoma has been reported (58)

In conclusion, currently aneuploidy is the only genetic marker in CIN that has clinical implication. The presence of aneuploid cell irrespective of the histologic grade and HPV types strongly suggests high-grade lesions with significant likelihood of progression into invasive cancer.

INVASIVE CARCINOMA Radical hysterectomy and radiation therapy is probably equally effective in treating early stage, i.e., stage I-IIA cervical carcinoma. However, radical hysterectomy has a number of advantages over irradiation and in most centers surgical intervention is the treatment of choice. The question is not surgery versus radiation therapy but is radical hysterectomy including lymphadenectomy always necessary in early stage cervical cancer? Is less than radical surgery (not less radical hysterectomy) justified?

Major concerns in decision making include: 1. The role of host defense mechanisms is eliminating residual tumor cells is not clear. 2. Local central recurrence may be salvaged by exenteration (irradiation?). 3. Pelvic side wall recurrence is fatal in most case, a few could be salvaged using CORT procedure. 4. Distant recurrence is probably fatal. 5. Some of the invasive cervical cancer are local diseases that requires local therapy only, ignoring the parametrium and nodes. Can we identify those lesions that have penetrated the basement mem-

brane but have little or no risk of nodal involvement, dissemination, or recurrence? Since it cannot be done with certainty in most instances we should define an arbitrary cutoff value of risk of treatment failure in order to spare unnecessary treatment with all the possibly complications including treatment mortality, in the vast majority of cases. Although controversial, the most commonly accepted arbitrary value of failure risk is 1-2%.

PROGNOSTIC FACTORS *Tumor size* is an important independent parameter. 5-year survival of patients with stage IB disease of <3cm was 86% as compared to 67% survival in those with tumors 3 cm or greater in diameter (59). Tumor size has the strongest influence on pelvic control in cervical cancer treated by radiation therapy. *Advanced stage* is significantly associated with treatment failure. Parametrial involvement means advanced stage. Should it be a surgical-pathologic finding albeit, per definition it does not change the clinical stage, carries the same clinical impact as the advanced disease. *Depth of invasion* in clinical invasive carcinoma, as opposed to microcarcinoma, is only an indicator of the tumor volume (tumor-cervix quotient). In microscopic disease the deeper the invasion the worse the prognosis. *Endometrial extension* is a risk for myometrial involvement. *Spread to the border zone* is significantly associated with higher rate of lymph node metastasis. *Pelvic lymph node metastasis* is the next most important adverse factor that correlates with the previous ones. A significant decrease in survival (95% vs. 60%) has constantly reported in patients with early stage cervical carcinoma who have pelvic node involvement (60). Whether or not the localization (bilateral node metastases, common iliac node metastasis, etc.) and the number of the positive nodes increase the recurrence rate is controversial. A number of studies including the large GOG study did not suggest that the number or group of positive nodes have prognostic significance. Other eminent studies report opposite findings. It appears that the higher the number and the more the group of involved nodes the worse the prognosis. *Paraortic node involvement* is associated with a poor outcome. The prognosis is worse in the presence or macroscopic node metastasis. *Lymphovascular space involvement (LVS)* is probably an adverse factor and independently important. The *histologic grade* as prognostic factor is controversial, some believe it is not an independent factor. However, most of us feel that anaplastic tumors are more aggressive and are associated with treatment failure. *Histologic types* apparently have prognostic significance. The prognosis of squamous cell carcinoma is better than non-squamous cell tumors. Large cell, keratinizing, non-keratinizing squamous types have similar prognosis, however, the small cell squamous carcinoma is associated with a higher metastatic and recurrence rate. The small cell undifferentiated and neuroendocrine tumors are the most aggressives. The lymph node involvement is high in adenocarcinoma and, perhaps, they are more

chemo- and radio-resistant. Age apparently has prognostic significance. In general, the prognosis is worse in young patients. Young age is frequently associated with uncommon histologic types. *HPV status* as prognostic factor is controversial. Early reports suggested that the HPV-negative cervical carcinoma carries a worse prognosis as compared with HPV-positive counterparts. Recent findings did not support this view. HPV 18 worse than HPV 16. Presence of HPV 16 DNA in lymph nodes may represent single cancer cells or metastasis that not visible on light microscopic sections. Further studies needed. *Steroid receptor status* is not a valuable prognostic discriminator in cervical cancer. *Serum SCC levels* are below 2.0 ng/ml in 96% of healthy women. Levels increase with stage of cervical cancer; 34% in Stage I. Levels are elevated in most patients with recurrent disease. The sensitivity of CEA and other markers is less than that of SCC. *Basement membranes* are complex extracellular matrix structure that consist of a network of type IV collagen fibrils to which the other constituents (laminin, entactin, heparan sulfate proteoglycan) are attached. In normal tissue the basement membrane is stable, support and separate the epithelial cells from the stroma. Cancer cells are able to destroy the membrane and migrate into the stroma. Using immunohistochemical staining the thickness, continuation and fragmentation of the basement membranes can be studied. Fragmented or absent basement membranes were common in advanced stage cervical cancer. In stage IB-IIA this pattern was associated with the presence of positive pelvic lymph nodes and significantly decreased survival. Such correlation in advanced cervical cancer was not observed. The pattern of basement membranes can be determined on a biopsy specimen and could be helpful in determining the probability of pelvic lymph node metastasis (61-62). *Natural killer cells (NK)* are large granular lymphocytes with cytotoxic function against virus infected and a range of cancer cells. No obvious stimulation, no major histocompatibility complex needed. NK cells have an important role in the development and metastasizing potential of cervical cancer, however, as prognostic factor is controversial. It appears that NK activity is decreased and correlates with lymph node involvement in locally advanced cervical cancer. NK activity is a characteristic parameter of host natural defense. *Monoclonal MIB 1* antibody exhibits a staining pattern identical to that of Ki67. It can be used for estimating tumor cell proliferation. In locally advanced stage I cervical carcinoma (homogenous group): significant relationship with tumor size (MIB 1 index significantly higher in tumor >3 cm; 56 vs. <3cm; 40), strong correlation with lymphatic spread and with disease-free survival (no recurrence in MIB 1 index <50%). No correlation with grade. Significantly inverse correlation with NK (63). MIB 1 index is a specific parameter of a tumor strictly related to tumor size and lymphatic spread. *Antibody Ki67* reacts with a nuclear nonhiston protein expressed in nuclei of proliferating cells throughout the cycle except of G0

and G1 phase. Strong correlation between Ki67 index and grade in some carcinomas and lymphoproliferative disease. Ki67 index with no correlation in cervical cancer (64, heterogeneous population), positive correlation with radiation response and prognosis in advanced tumors, high growth fraction showed a good prognosis (65, short follow-up). No data in locally advanced tumors. Seems to be an index of neoplastic aggressiveness (63).

Lesion size, parametrial (paracervical) involvement, advanced stage, depth of invasion are independently and collectively the most unequivocal adverse factors. A *Gynecologic Oncology Group* (59) study suggest that disease-free survival in stage I tumors correlates with the depth of invasion, clinical tumor size and LVS involvement. In locally advanced disease prognostic factors for outcome include size, histologic grade, LVS, proliferation index, lymph node metastasis, depth of invasion (percentage or <1 cm), parametrial involvement, spread to the endometrium, cell type.

CAN WE PREDICT MICROSCOPIC PARAMETRIAL INVOLVEMENT BY STUDYING RISK FACTORS? Undoubtedly, the size of the tumor is of predictive value. With bulky disease the incidence of both microscopic and macroscopic invasion of the parametria has significantly been increased. It has been suggested that in the presence of LVS the risk of extrauterine spread of the disease is apparently higher. The value of LVS in terms of predicting the occurrence of microscopic foci in the parametria remains to be determined. It has been recognized that nodal metastasis rate is less than 1% in patients who have stromal invasion of 3 mm or less in the absence of LVS. It is unlikely that microscopic foci of malignant cells would occur in more than 1%, if at all, in these women. *Burghardt et al.* (66) have reported on an 80% incidence of continuous or discontinuous spread of the malignant cells to the parametrium in the presence of grossly positive pelvic lymph nodes. It is not surprising because stasis in the lymphatic is common with more extensively involved nodes resulting in an increased incidence of plugs of malignant cells trapped in intervening lymphatic.

EVALUATION OF LYMPH NODES Most reports suggest that the most reliable non-invasive examination of the pelvic and paraaortic nodes is the lymphangiography. It is relatively, however, not highly specific. Ultrasonography with fine needle aspiration appears a valuable tool. In spite of this, currently, surgical staging remains the only means in determining lymph node involvement.

TREATMENT In principal, therapeutic decision making should be made on the extent of the tumor. However, since microscopic involvement cannot be detected by any diagnostic tool but histology, prognostic parameters that would reflect the biological behavior of the tumor and perhaps are predictive in

microscopic spread should also be taken into consideration. Probably the same is true for small metastatic tumors that are below the resolution of the currently available diagnostic techniques, i.e. tumors <5 mm.

Following the above principle early cervical cancer can be classified as 1. diseases localized to the uterine cervix, 2. tumors confined to the pelvis and 3. lesions with extrapelvic spread. Tumors confined to the cervix requires local excision, tumors confined to the pelvis requires pelvic treatment and those with spread outside the pelvis should have pelvic and additional treatment according to the extrapelvic localization.

STAGE IA1 and STAGE IA2 DISEASE In the absence of LVS, which is extremely rare in this stage IA1 and also uncommon in stage IA2, the disease is probably localized to the cervix, thus can be treated with local excision. It has been estimated that even in the presence of LVS the risk of nodal and parametrial spread is 0–1%. Whether or not the LVS in these stages has clinical impact has yet to be determined. Currently we have no well defined molecular prognostic factors that could help in the decision making. In principle, high degree of aneuploidy and amplification or overexpression of oncogenes are unfavorable prognostic parameters.

Stage IB1 TUMORS The incidence of extrauterine spread including lymph node metastases is 15–25%, consequently most patients are over treated. A high percentage of small macroscopic tumors (<1–2 cm) does not spread beyond the cervix. However, the risk of failure exceed the arbitrary value. Less extensive surgery may suffice in the majority of stage IB disease provided low-risk patients could be identified preoperatively. Unfortunately, with the currently available diagnostic means we cannot identify local disease with safety. Therefore less than radical surgery is not justified in routine setting.

In research setting, however, based on conventional and molecular prognostic factors, less radical surgery, i.e. local excision, simple hysterectomy may be justified. Lymphadenectomy may not be required in tumor with DNA content <3 c. Small (<10 mm³), low DNA-grade tumor with no c-myc or other oncogene overexpression and normal SCC/CEA values may be considered as local disease if MRI or other imaging technique does not show tumor spread. Utilizing DNA index and histopathologic score, it has been found that affected patients with DNA index <1.5 and histopathologic score <14 had no metastases. For them less radical surgery may be an appropriate treatment.

STAGES IB2 and IIA Some of them are also local diseases, i.e. there is no spread to the parametrium, lymphatic nodes or distant site. However, no prognostic parameter is available

that would justify less radical surgery than radical hysterectomy with lymphadenectomy.

REFERENCES

- Rose BR, Thompson CH, Zhang J, Stoeter M, Stephen A, Pfister H et al. Sequence variation in the upstream regulatory region of HPV 18 isolates from cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 66:282.
- Smith PP, Friedman CL, Bryant EM, McDougall JK. Viral integration and fragile sites in human papillomavirus-immortalized human keratinocyte cell lines. *Genes, Chromosomes Cancer* 1992; 5: 150-157.
- Couterier J, Sastre-Garau X, Schneider Mauroury S, Labib A, Orth G. Integration of papillomavirus DNA near myc genes in genital carcinomas and its consequences for proto-oncogene expression. *J Virol* 1991; 65: 4534-4538.
- Durst M, Croce CM, Gissman L, et al. Papillomavirus sequences integrate near cellular oncogenes in some cervical carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:1070.
- Wrede D, Tidy J. Genetics of carcinoma of the uterine cervix. *CME J Gynecol Oncol* 1997; 2:201.
- Bedell MA, Jones KH, Laimins LA. The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1 cells. *J Virol* 1987; 61:3635-3640.
- DiPaolo J, Woodward C, Popescu N, Notario J, Doniger J. Induction of human squamous cell carcinoma by sequential transfection with human papillomavirus 16 DNA and viral Harvey ras. *Oncogene* 1989; 4:395.
- Wright TC, Richart RM. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37:151.
- Crook T, Storey A, Almond N, Osborn K, Crawford L. Human papillomavirus type 16 cooperates with activated ras and fos oncogenes in the hormone dependent transformation of primary mouse cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:8820-8824.
- Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus type 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248: 76-79.
- Crook T, Tidy JA, Vousden KH. Degradation of p53 can be targeted by HPV E6 sequences distinct from those required for p53 binding and trans-activation. *Cell* 1991; 67:547-556.
- Chellappan S, Kraus VB, Kroger B et al. Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between the transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 4:4442-4446.
- Ward P, Coleman DV, Malcom ADB. Regulatory mechanisms of the papillomaviruses. *Trends Genet* 1989; 5:97-98.
- Sreekantaiah C, Bhargava MK, Shetty NJ. Chromosome 1 abnormalities in cervical carcinoma. *Cancer* 1988; 62: 1317-1324.
- Atkin NB, Baker MC, Fox MF. Chromosome changes in 43 carcinomas of the cervix uteri. *Cancer Genetics Cytogenetics* 1990; 44: 229-241.
- Göppinger A, Birmelin G, Ikemberg H, et al. Human papillomavirus standardization and cytophotometry in cervical intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 1989; 34:505.
- Chatelain R, Schunck T, Schindler A, Böcking A. Diagnosis of prospective malignancy in kiliocytic dysplasias of the uterine cervix with DNA cytometry. *J Reprod Med* 1989; 34:505.
- Shevchuk MM, Richart RM. DNA content of condyloma acuminatum. *Cancer* 1982; 49:489.
- Winkler B, Crum CP, Fujii T. Kiliocytic lesions of the cervix: the relationship of mitotic abnormalities to the presence of papillomavirus antigens and nuclear DNA content. *Cancer* 1984; 53:1801.
- Fu YS, Braun L, Shah KU, Lawrence DW, Robby SJ. Histologic, nuclear DNA, and human papillomavirus studies of cervical condyloma. *Cancer* 1983; 52: 1705.
- Böcking A, Hilgath M, Auffermann W, Hack-Werdier C, Fisher-Becker D, von Kalkreuth G. DNA cytometric diagnosis of prospective malignancy in borderline lesions of the uterine cervix. *Acta cytol* 1986; 30:608.
- Bibbo M, Dytch HE, Alenghat E, Bartels PH, Weid GL. DNA profiles as prognostic indicators in CIN lesions. *Am J Clin Pathol* 1989; 96:261.
- Barres DD, Duhr MA, Boivin YA. Discrimination between precancerous lesions of the uterine cervix by DNA measurements on tissue section. *Anal Quant Cytol* 1985; 7:320.
- Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67:665.
- Jakobsen A, Bichel P, Ahrens S, Nyland M, Knudsen J. Is radical hysterectomy always necessary in early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 1990; 39:80.
- Braley PS. The current status of flow cytometry in gynecologic oncology. *Oncology* 1992; 6:23.
- Jones MH, Nakamura Y. Deletion mapping of chromosome 3p in female genital tract malignancies using microsatellite polymorphisms. *Oncogene* 1992; 7: 1631-1634.
- Kohno T, Takayama H, Hamaguchi M, Takano H, Yamaguchi N, Tsuda H. Deletion mapping on chromosome 3p in human uterine cervical cancer. *Oncogene* 1993; 8: 1825-1832.
- Mitra AB, Vundavalli V, Murty VS et al. Genetic alterations at 5p15: a potential marker for progression of precancerous lesions of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:742-745.
- Rader JS, Kamarasova T, Huettner PC, Li L, Li Y, Gerhard DS. Allelotyping of all chromosomal arms in invasive cervical cancer. *Oncogene* 1996; 13:2737-2741.
- Mullokandov MR, Kholodilov NG, Atkin NB, Burk RD, Johnson AB, Klinger HP. Genomic alterations in cervical carcinoma: losses of chromosomal heterozygosity and human papilloma virus tumor status. *Cancer Res* 1996; 56: 197-205.
- McGarth J, Capon D, Goeddel D, Levinson A. Comparative biochemical properties of normal and activated human ras p21 protein. *Nature* 1984; 310:644.
- Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: A review. *Cancer Res* 1989; 49:4682.
- Parker MF, Arroyo GF, Geradts J, Sabichi AL, Park RC, Taylor RR, Birrer MJ. Molecular characterization of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64:242.
- Grendys EC, Jr, Barnes WA, Weitzel J, Sparkowski J, Schlegel R. Identification of H, K, and N-ras point mutations in stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65:343.
- Sagae S, Kudo R, Kuzumaki N, Hisada T, Mugikura Y, Nihei T, et al. ras oncogene expression and progression in intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 66:295.
- Pinion S, Miller R, Kennedy J, MacLean A. Oncogene expression cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the cervix. *Lancet* 1991; 337:819.
- Le I, Stoerker J, Rinehart C, Fowler W. H-ras codon 12 mutation in cervical dysplasia. *Gynecol Oncol* 1993; 49:181.
- Wong Y, Chung T, Cheung T, Lam S, Xu Y, Chang A. Frequent ras gene mutations in squamous cell cervical carcinoma. *CA Lett* 1995; 95:29.

40. Willis G, Jennings B, Ball R, New N, Gibson I. Analysis of ras point mutations and human papillomavirus 16 and 18 in cervical carcinomas and their metastases. *Gynecol Oncol* 1992; 49:359.
41. Iwasaka T, Yokoyama M, Oh-Uchida M, Matusuo N, Hara K, Fukuyama K, et al. Detection of human papillomavirus genome and analysis of expression of c-myc and H-ras oncogenes in invasive cervical carcinomas. *Gynecol Oncol* 1992; 46:298.
42. Koulos J, Wright T, Mitchell M, Silva E, Atkinson E, Richart R. Relationship between c-Ki-ras mutations, HPV types and prognostic indicators in invasive endocervical adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1993; 48:364.
43. Lee J, Lee S, Yang M, Ahmen M, Mohiuddin M, Lee E. Expression and mutation of H-ras in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 63:49.
44. Sagae S, Kuzumake N, Hisada T, Mugikura Y, Kudo R, Hashimoto M. ras oncogene expression and prognosis of invasive squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *CA* 1989; 63:1577.
45. Hayashi Y, Hachisuga T, Iwasaka T, et al. Expression of ras oncogene product and EGF receptor in cervical squamous cell carcinoma and its relationship to lymph node involvement. *Gynecol Oncol* 1991; 40:147.
46. Duggan BD, Felix JC, Muddersbach LI, Tsao JL, Shibata DK. Early mutational activation of the c-K-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54:1604.
47. Busby-Earle RM, Steel CM, Williams AR, Cohen B, Bird CC. p53 mutations in cervical carcinogenesis - low frequency and lack of correlation with human papillomavirus status. *Br J Cancer* 1994; 69:732-737.
48. Tsuda H, Hirohashi S. Frequent occurrence of p53 gene mutations in uterine cancers at advanced clinical stage and with aggressive histologic phenotypes. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1184.
49. Crook T, Wrede D, Tidy JA, Mason WP, Evans DJ, Vousden KH. Clonal p53 mutation in primary cervical cancer: association with human papillomavirus-negative tumours. *Lancet* 1992; 339:1070-1073.
50. Holm R, Skomedal H, Helland A, Kristensen G, Borresen AL, Nesland JM. Immunohistochemical analysis of p53 protein overexpression in normal, premalignant, and malignant tissue of the cervix uteri. *J Pathol* 1993; 169:21.
51. Kohler MF, Berchuck A, Davidoff AM, Humphrey PA, Dodge KK, Iglehart JD, et al. Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52:1622.
52. Riou G, Barrois M, Le MG, et al. C-myc proto-oncogene expression and prognosis in early carcinoma of the uterine cervix. *Lancet* 1987; 1:71.
53. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75:131.
54. Monosonego J, Valensi P, Zerat L, Birembaut P. Si multaneous effects of aneuploidy and oncogenic human papillomavirus on histologic grade of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet gynecol* 1997; 104:723.
55. Singer A, Monaghan JM. Lower genital tract precancer. Colposcopy, pathology and treatment. Blackwell Scientific Publications, Boston 1994.
56. Monsonogo J, Zerat L, Catalan F, Koscas Y. Genital human papillomavirus infection: correlation of cytological, colposcopic and histological features with viral types in women and their male partners. *Int JSTD AIDS* 1993; 4:13.
57. Fu YS, Reagan JW, Richart R. Definition of precursors. *Gynecol oncol* 1981; 12:220.
58. Hanselaar AG, Vooijs GP, Oud PS, Pahplatz MM, Beck JLM. DNA ploidy patterns in cervical intraepithelial carcinoma grade 3 with and without synchronous invasive squamous cell carcinoma. *Cancer* 1988; 62:2537.
59. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B, Creasman W, Major F. Prospective surgical- pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990; 38:352-357.
60. Morrow PC. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage Ib squamous-cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1980; 10:105.
61. Pitt MA, Hale RJ, Buckley CH. The distribution of type IV collagen in invasive carcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 1992; 20:139-143.
62. Bremer GL, Tiebosch ATMG, van der Putten HWHM, de Haan J, Arends AJ. Basement membranes in cervical cancer: relationship to pelvic lymph node metastasis and prognosis. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 351-355.
63. Garzetti GG, Ciavattini A, Lucarini G, Goteri G, Nictolis MD, Muzzioli M, Fabris N, Romanini C, Biagini G. MIB 1 immunostaining in Stage I squamous cervical carcinoma: Relationship with Natural killer cell activity. *Gynecol Oncol* 1995; 58:28-33.
64. Cole D, Brown DC, Crossley E, Alcock CJ, Gatter KC. Carcinoma of the cervix uteri: An assessment of the relationship of tumor proliferation to prognosis. *Br J Cancer* 1992; 65:783-785.
65. Nakano T, Oka K. Transition of Ki67 index of uterine cervical tumors during radiation therapy. *Cancer* 1991; 68:517-523.
66. Burghardt E, Haas J, Girardi F. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer. In Burghardt E, Monaghan JM, eds. Operative treatment of cervical cancer. Bailliere Tindall Vol. 2 1988.

Genetic alterations in endometrial cancer

ANDREW BERCHUCK, M.D.¹, G. LARRY MAXWELL, M.D.¹, JOHN RISINGER, PH.D.²

Department of Obstetrics and Gynecology/Division of Gynecologic Oncology¹, Duke University Medical Center, Durham
Laboratory of Molecular Carcinogenesis², National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health,
Research Triangle Park, North Carolina

ABSTRACT Human cancers arise due to alterations in oncogenes, tumor-suppressor genes and DNA repair genes. Some of the molecular events that underlie the development of endometrial cancer have been described recently. Overexpression of the HER-2/neu oncogene occurs in 10% of endometrial cancers and correlates with poor survival. Mutations in the K-ras oncogene occur in 10–30% of endometrial cancers. K-ras mutations also have been noted in endometrial hyperplasias and this may represent an early event in the development of some cancers. Mutation of the p53 tumor-suppressor gene, with resultant overexpression of mutant p53 protein, occurs in 20% of endometrial adenocarcinomas. Overexpression of p53 is associated with advanced stage and poor survival. Because p53 mutations do not frequently occur in endometrial hyperplasias, this may be a relatively late event in endometrial carcinogenesis. Mutations in repetitive microsatellite DNA sequences occur in about 20% of endometrial cancers, but mutations in DNA repair genes have not been identified in most cases. Other unidentified DNA repair genes may be responsible. In addition, the PTEN tumor-suppressor gene is a frequent target for microsatellite mutations that lead to inactive protein products. Although several molecular alterations have been identified, the molecular pathogenesis of endometrial cancer remains poorly understood.

Key words endometrial cancer, genetics, p53 gene

INTRODUCTION Most human cancers are thought to arise due to sequential damage to genes that encode proteins involved in regulation of cellular proliferation or DNA repair. The resultant loss of growth regulation results in the outgrowth of a clinically recognizable cancer. Genes implicated in carcinogenesis include oncogenes (growth stimulators) and

tumor-suppressor genes (growth inhibitors). It is thought that endometrial cancer, like many other epithelial cancers, generally arises in older individuals because mutations in several of these growth regulatory genes must accumulate in single cell to elicit transformation (*Table 1*). This process may be accelerated when mutations in DNA repair genes are present that decrease the efficiency with which alterations in oncogenes and tumor-suppressor genes are fixed.

Table 1. Genetic alterations in endometrial adenocarcinomas

	Class	Activation	Approximate frequency
ONCOGENES			
HER-2/neu	tyrosine kinase	amplification/ overexpression	10%
c-fms	tyrosine kinase	overexpression	?
K-ras	G protein	mutation	10–30%
c-myc	transcription factor	amplification/ overexpression	30%
TUMOR-SUPPRESSOR GENES			
p53	transcription factor	mutation/ overexpression	20%
PTEN	tyrosine phosphatase	mutation	35%
DNA REPAIR GENES			
MSH2	DNA repair	mutation	rare
MLH1	DNA repair	mutation	rare

The first evidence that genetic alterations occur during the process of endometrial carcinogenesis came from studies of total cellular DNA content (ploidy) and cytogenetic analyses. Several groups have shown that approximately 20% of endometrial adenocarcinomas have an increased DNA content (aneuploidy) relative to normal cells (1–3). Aneuploidy is associated with advanced stage, adverse histologic features and poor survival. In addition, cytogenetic studies have described gross chromosomal alterations in endometrial cancers, including changes in the number of copies of specific chromosomes (4).

ONCOGENES Oncogenes encode proteins that ordinarily participate in growth-stimulatory pathways in normal cells.

Address correspondence to:

Andrew Berchuck, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology/Division of Gynecologic Oncology,
Duke University Medical Center
Box 3079, Durham, NC 27710 USA
Phone (919) 684-3765 Fax (919) 684-3765
E-mail BERCH001@MC.DUKE.EDU

These include growth factors and their cell membrane receptors, cytoplasmic signal transduction molecules and nuclear factors that regulate the transcription of other genes. It has been demonstrated that the amplification, translocation or mutation of these genes facilitates malignant transformation by increasing the ability of cells to proliferate in an unrestrained fashion. Alterations in several of these genes have been demonstrated in endometrial cancers.

The HER-2/neu gene encodes a receptor, tyrosine kinase, that is activated following binding of the ligand heregulin. Amplification and overexpression of HER-2/neu has been noted in approximately 20-30% of breast and ovarian cancers (5-6); and, in many studies, overexpression has been associated with poor survival. In addition, several studies have suggested that this oncogene product is overexpressed in 10-15% of endometrial cancers (3, 7-12). In some – but not all – studies, overexpression was associated with poor outcome.

The group at the Mayo Clinic (8) has performed a study of HER-2/neu expression in paraffin blocks from 247 endometrial cancers. Expression was scored as 'high' in 15% of cases, 'mild' in 58% and 'absent' in 27%; 5-year, progression-free survival was 56%, 83% and 95% in these groups, respectively. Among stage I cases, 26 (13%) had high expression and 5-year, progression-free survival was 62% compared to 97% in cases with lesser expression. The incidence of overexpression was higher in advanced-stage cases (11/44, 25%). In addition, multivariate analysis revealed that high expression was an independent variable associated with poor survival.

We also performed a study to determine whether HER-2/neu overexpression is an independent variable associated with poor progression-free survival (3). Like *the group at the Mayo Clinic* (8), we found high expression in 12 of 100 cases. Overexpression was more common in stage III/IV cases (8/34, 24%) relative to stage I/II cases (4/66, 6%) and was associated with poor progression-free survival in univariate analysis. In the multivariate analysis, however, HER-2/neu was found to be an independent variable only if DNA ploidy was excluded from the statistical model.

The *fms* oncogene, which was first identified as the transforming gene of a feline retrovirus, has also been shown to encode tyrosine kinase, which serves as a receptor for Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF). *Kacinski et al.* (13) examined expression of *fms* in 21 endometrial cancers using in situ hybridization. Expression of *fms* complementary mRNA was found to correlate with advanced stage, poor grade and deep myometrial invasion. The association of *fms* expression with adverse prognostic factors was confirmed by *Leiserowitz et al.* (14) at the Mayo Clinic. Subsequently, it was shown that *fms* and its ligand (M-CSF) were usually co-

expressed in endometrial cancers, and it was proposed that this receptor-ligand pair might mediate an autocrine growth-stimulatory pathway (15). In support of this hypothesis, M-CSF serum levels are higher in patients with endometrial cancer. In addition, M-CSF increases the invasiveness of cancer cell lines that express significant levels of *fms*, but has no effect on cell lines with low levels of the receptor (16). It remains unclear, however, whether increased production of M-CSF or other peptide growth factors play a role in eliciting malignant transformation – or, alternatively, is the result of other unrelated alterations.

The ras family of G proteins (N, H, K-ras) are thought to play a critical role in regulation of cellular proliferation. They are located on the inner aspect of the cell membrane and have intrinsic GTPase activity that catalyzes the exchange of GTP for GDP. In many types of cancers, ras genes often are found to have undergone point mutations in codons 12, 13 or 61, which results in a constitutively activated molecule. *Boyd et al.* (17) examined codons 12, 13 and 61 of the K-ras, H-ras, and N-ras genes in 11 immortalized endometrial cancer cell lines. Mutations in codon 12 of K-ras were seen in four cell lines whereas three had mutations in codon 61 of H-ras. Similarly, they also examined codons 12, 13 and 61 of the three ras genes in 10 primary endometrial cancers (18). A mutation in codon 12 of K-ras was found in one case, whereas the other ras genes were not mutated.

Subsequent studies of primary endometrial adenocarcinomas have confirmed that codon 12 of K-ras is the most frequent site of mutations. *Enomoto et al.* (19-21) reported from Japan that 15/52 (29%) of endometrial cancers had mutations in codon 12 of K-ras. Two other studies from Japan reported that codon 12 mutations were present in 10/45 (22%) and 5/49 (10%) of cases (22-23). In two studies of American endometrial cancers, 3/30 (10%) and 7/60 (12%) of cases had mutations in codon 12 (18, 24). In the latter study, 65% of patients were Hispanic; mutations were seen in 7/39 (18%) of Hispanic cases and 2/9 (11%) of Caucasian cases. Overall, in the above-noted studies, 30 mutations were described in 146 Japanese cases (21%) compared to 10 mutations in 90 American cases (11%). Likewise, mutations in codon 13 of K-ras were seen in 4/101 (4%) of Japanese cases and in 2/90 (2%) of American cases. There does not appear to be a striking relationship between K-ras mutation and survival in endometrial cancer, however (21, 23-25).

Finally, K-ras mutations have been identified in some endometrial hyperplasias (20, 24-25). The frequency of mutations in hyperplasias is similar to that seen in endometrial cancers, which suggests that K-ras mutation may be a relatively early event in the development of some endometrial cancers. Mutations are found more frequently as the severity of the

hyperplasia increases – from 10% in simple, to 14% in adenomatous, to 22% in atypical adenomatous hyperplasias (25). Since only a minority of endometrial hyperplasias contain K-ras mutations, other genes also must play a role in their development.

Among the nuclear transcription factors involved in stimulating proliferation, amplification of members of the myc family has most often been implicated in the development of human cancers. It has been shown that c-myc is expressed in the normal endometrium (26) and endometriosis (27), with higher expression in the proliferative phase relative to the secretory phase. One group found that c-myc was amplified in 11% of 37 frozen endometrial cancers and amplification correlated with poor grade (9). Similarly, another small study suggested that c-myc may be amplified in a fraction of endometrial cancers (28).

TUMOR-SUPPRESSOR GENES Tumor-suppressor genes encode proteins that normally inhibit proliferation. Inactivation of both copies of one of these genes is required to eliminate their inhibitory effect. Loss of tumor-suppressor function usually involves deletion of one copy of the gene and mutation of the second copy. Loss of p53 tumor-suppressor gene function is the most frequent genetic event described thus far in human cancers (29). Normally, p53 protein inhibits proliferation by binding to transcriptional regulatory elements in DNA. Binding of p53 to DNA results in expression of several growth-inhibitory genes, including p21, which blocks the action of cyclin-dependent kinases that are required for cell-cycle progression. Beyond simply inhibiting proliferation, normal p53 is thought to play an active role in preventing cancer. In this regard, p53 functions as a surveillance mechanism in which cells that have undergone genetic damage are arrested in the G1 phase of the cell cycle to allow for DNA repair (30). If DNA repair is inadequate, p53 can trigger programmed cell death (apoptosis). If the p53 gene has been inactivated, apoptosis may not occur appropriately, allowing cells that have undergone significant DNA damage to survive.

Many cancers have point mutations in one copy of the p53 gene, which result in an inactive protein product that cannot bind to DNA (29). As is the case for other tumor-suppressor genes, mutation of one copy of the p53 gene often is accompanied by deletion of the other copy, leaving the cancer cell with only mutant p53 protein. On the other hand, if the cancer cell retains one normal copy of the p53 gene, mutant p53 protein can complex with normal p53 protein and prevent it from interacting with DNA. Finally, while normal cells have low levels of p53 protein due to its rapid degradation, mutant p53 proteins are resistant to degradation and overaccumulate in the nucleus. This relative overexpression of mutant p53 protein can be detected immunohistochemically.

We found that mutant p53 protein was overexpressed in 20% of 107 frozen primary endometrial adenocarcinomas, including 9% of stage I/II and 41% of stage III/IV cancers (31). p53 overexpression was associated with several known prognostic factors in addition to advanced stage, including poor grade and non-endometrioid histology (3, 31). In addition, survival of patients whose cancers overexpressed p53 was worse than that of patients whose cancers did not overexpress p53. In more recent studies, we have found that p53 overexpression is associated with worse survival even after controlling for stage (32-33). Other groups have confirmed the strong association between p53 overexpression and high-risk pathologic features and poor survival (12, 34-39).

Endometrial cancers that overexpress p53 protein have been shown to harbor missense mutations in conserved regions of exons 5-9 of the gene that result in amino acid substitutions in the protein (21, 31, 40-42). Interestingly, 4/17 (24%) of reported mutations are in codon 248 and 2/17 (12%) in codon 282, which are among the most frequently affected codons in other types of cancers as well (29, 43-44). It has been postulated that mutations in these codons are particularly effective in negating the normal tumor-suppressor function of the p53 gene product. Because p53 mutations rarely, if ever, occur in endometrial hyperplasias (21, 45), this may represent a relatively late event in endometrial carcinogenesis. Alternatively, it is possible that acquisition of a p53 mutation leads to the development of a virulent endometrial cancer that does not pass through a phase of hyperplasia and is associated with rapid spread of disease.

Although little is known regarding molecular alterations in uterine sarcomas, we found that overexpression of p53 frequently occurs in mixed mesodermal sarcomas of the uterus (17/23, 74%) (46). In addition, using DNA sequencing techniques, point mutations in the p53 gene were identified in ten cases. Mutation and overexpression of p53 also was seen in 1/4 of leiomyosarcomas. It appears that p53 alterations in uterine cancers are most frequent in mixed mesodermal sarcomas and advanced stage adenocarcinomas, both of which have a poor prognosis. Similarly, p53 overexpression has been associated with poor outcome in a number of other cancers, including ovarian and breast cancer.

We have sought to determine whether other known tumor-suppressor genes are altered in endometrial cancers. For the most part these studies have been disappointing. Alterations in the Retinoblastoma (Rb), Wilm's tumor (WT1), von Hippel Lindau (VHL) and Adenomatous Polyposis Coli (APC) tumor-suppressor genes have not been identified (unpublished data). We examined 70 microsatellite markers encompassing all chromosome arms in matched normal/endometrial cancer DNA from sixty patients in an attempt to identify other fre-

quently deleted loci (47). The frequency of LOH on most chromosomal arms was less than 15%. The highest frequencies of LOH were seen on 3p (18%), 8p (21%), 9p (21%), 14q (19%), 16q (21%) and 18q (33%). Other groups have found frequent allele loss on chromosomes 3p, 1p and 10q (48-50).

Deletions on chromosome 10q also are common in other types of cancers, and examination of this area in neuroblastomas led to the identification of the PTEN tumor-suppressor gene on 10q23. This gene encodes a tyrosine phosphatase that removes tyrosine residues from proteins and presumably opposes the growth-stimulatory activity of tyrosine kinase oncogene products. Because deletions on 10q are common in endometrial cancers, our group and others have examined the PTEN gene in these cancers. We found deleterious mutations in 24/70 cases (34%) (51). Mutations tended to be associated with well-differentiated lesions and favorable outcome. In addition, many of the mutations in PTEN were in microsatellite sequences, and Hedrick *et al.* (52) found that 12/14 (86%) of endometrial cancers with microsatellite instability contained PTEN mutations.

DNA REPAIR GENES Some endometrial cancer DNA samples have been found to contain microsatellite alleles that do not correspond to either allele from the matched normal DNA (53-55). In our study, 17% of 36 sporadic endometrial cancers in which a number of these markers with repetitive sequences were examined were found to have widespread evidence of new microsatellite alleles throughout the genome (53). Endometrial cancers that exhibited microsatellite instability were usually diploid and had a favorable prognosis.

Microsatellite instability had initially been noted in colorectal cancers of patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), also known as Lynch syndrome type II (56-57). Endometrial cancer is the second most common malignancy observed in these families, but ovarian, gastrointestinal and upper urinary tract malignancies also occur. Subsequently, it was shown that affected individuals in most HNPCC families carry germline mutations in one of a family of DNA repair genes. The MSH2 gene on chromosome 2p and the MLH1 gene on chromosome 3p account for most HNPCC families, but at least two other DNA repair genes (PMS1 and PMS2) have also been thus implicated (37,58). In bacteria and yeast, mutations in these DNA repair enzymes also lead to microsatellite instability, confirming the cause and effect relationship between these events. In one study of several kindreds in which MSH2 or MLH1 mutations had been identified, the lifetime risk of endometrial cancer (42%) actually exceeded the risk of colon cancer (30%) (58). In contrast, the lifetime risk of colorectal cancer in males was 74%.

Because microsatellite instability has been noted in some sporadic endometrial cancers in women who do not carry

germline DNA repair gene mutations (53), several groups have attempted to identify acquired mutations in these genes. Although DNA repair gene mutations have been identified in some endometrial cancers with microsatellite instability, mutations have not been found in most cases (59-60). It is possible that additional DNA repair genes that have not yet been identified may underlie microsatellite instability in some of these cases, however.

In addition to causing harmless damage to microsatellite sequences in non-coding regions of the genome, inherited or acquired loss of DNA repair mechanisms may lead to the accumulation of genetic damage in growth-regulatory genes that have microsatellite sequences within their coding regions. In this regard, mutations in several growth regulatory genes, including K-ras (54), PTEN (51-52) and the Insulin-like growth factor II receptor (61), are more frequent in endometrial cancers with microsatellite instability. Thus, the loss of DNA repair efficiency may be an initial event that increases the likelihood of malignant progression due to alterations in oncogenes and tumor-suppressor genes.

REFERENCES

1. Britton LC, Wilson TO, Gaffey TA, Cha SS, Wieand HS, Podratz KC. DNA ploidy in endometrial carcinoma: Major objective prognostic factor. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:643.
2. Podratz KC, Wilson TO, Gaffey TA, Cha SS, Katzmann JA. Deoxyribonucleic acid analysis facilitates the pretreatment identification of high-risk endometrial cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1206.
3. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer* 1994; 73:2380.
4. Shah NK, Currie JL, Rosenshein N, et al. Cytogenetic and FISH analysis of endometrial carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 73:142.
5. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244:707.
6. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, et al. Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990; 50:4087.
7. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, et al. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:15.
8. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER-2/neu expression: A major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:179.
9. Monk BJ, Chapman JA, Johnson GA, et al. Correlation of c-myc and HER-2/neu amplification and expression with histopathologic variables in uterine corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1193.
10. Bigsby RM, Aixin L, Bomalaski J, Stehman FB, Look KY, Sutton GP. Immunohistochemical study of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, and steroid receptor expression in normal and malignant endometrium. *Obstet Gynecol* 1992; 79:95.

11. Wang D, Konishi I, Koshiyama M, et al. Expression of c-erbB-2 protein and epidermal growth factor receptor in endometrial carcinomas. *Cancer* 1995; 72:2628.
12. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min K. Expression of EGFR, HER-2/neu, p53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994; 53:84.
13. Kacinski BM, Carter D, Kohorn EI, et al. High level expression of fms proto-oncogene mRNA is observed in clinically aggressive endometrial adenocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:823.
14. Leiserowitz GS, Harris SA, Subramaniam M, Keeney GL, Podratz KC, Spelsberg TC. The proto-oncogene c-fms is overexpressed in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49:190.
15. Kacinski BM, Chambers SK, Stanley ER, et al. The cytokine CSF-1 (M-CSF), expressed by endometrial carcinomas in vivo and in vitro, may also be a circulating tumor marker of neoplastic disease activity in endometrial carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:619.
16. Filderman AE, Bruckner A, Kacinski BMD, N., Remold HG. Macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) enhances invasiveness in CSF-1 receptor-positive carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1992; 52:3661.
17. Boyd JA, Risinger JI. Analysis of oncogene alterations in human endometrial carcinoma: Prevalence of ras mutations. *Molec Carcinog* 1991; 4:189.
18. Ignar-Trowbridge D, Risinger JI, Dent GA, et al. Mutations of the Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:227.
19. Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO, Terakawa N, Tanizawa O, Rice JM. K-ras activation in neoplasms of the human female reproductive tract. *Cancer Res* 1990; 50:6139.
20. Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO, et al. K-ras activation in premalignant and malignant epithelial lesions of the human uterus. *Cancer Res* 1991; 51:5308.
21. Enomoto T, Fujita M, Inoue M, et al. Alterations of the p53 tumor-suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. *Cancer Res* 1993; 53:1883.
22. Fujimoto, I, Shimizu Y, Hirai Y, et al. Studies on ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 48:196.
23. Mizuuchi H, Nasim S, Kudo R, Silverberg SG, Greenhouse S, Garrett CT. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Res* 1992; 52:2777.
24. Duggan B, Felix J, Munderspach L, Tsao J, Shibata D. Early mutational activation of the c-Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54:1604.
25. Sasaki H, Nishii H, Tada A, et al. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53:1906.
26. Odom LD, Barrett JM, Pantazis CG, Stoddard LD, McDonough PG. Immunocytochemical study of ras and myc proto-oncogene polypeptide expression in the human menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1663.
27. Schenken RS, Johnson JV, Riehl RM. c-myc protooncogene polypeptide expression in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1031.
28. Borst MP, Baker VV, Dixon D, Hatch KD, Shingleton HM, Miller DM. Oncogene alterations in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38:346.
29. Berchuck A, Kohler MF, Marks JR, Wiseman R, Boyd J, Bast RC, Jr. The p53 tumor-suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:246.
30. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW. Participation of the p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res* 1991; 51:6304.
31. Kohler MF, Berchuck A, Davidoff AM, et al. Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52:1622.
32. Kohler MF, Carney P, Dodge R, et al. p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1246.
33. Clifford SL, Kaminetsky CP, Cirisano FD, et al. Racial disparity in overexpression of the p53 tumor-suppressor gene in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:S229.
34. Inoue M, Okayama A, Fujita M, et al. Clinicopathological characteristics of p53 overexpression in endometrial cancers. *Int J Cancer* 1994; 58:14.
35. Hachisuga T, Fukuda K, Uchiyama M, Matsuo N, Iwasaka T, Sugimori H. Immunohistochemical study of p53 expression in endometrial carcinomas: correlation with markers of proliferating cells and clinicopathologic features. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3:363.
36. Ito K, Watanabe K, Nasim S, et al. Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. *Cancer Res* 1994; 54:4667.
37. Service RF. Research news: Stalking the start of colon cancer. *Science* 1994; 263:1559.
38. Kohlberger P, Gitsch G, Loesch A, et al. p53 protein overexpression in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 62:213.
39. Hamel NW, Sebo TJ, Wilson TO, et al. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 62:192.
40. Risinger JI, Dent GA, Ignar-Trowbridge D, et al. Mutations of the p53 gene in human endometrial carcinoma. *Molec Carcinog* 1992; 5:250.
41. Yaginuma Y, Westphal H. Analysis of the p53 gene in human uterine carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1991; 51:6506.
42. Okamoto A, Sameshima Y, Yamada Y, et al. Allelic loss on chromosome 17p and p53 mutations in human endometrial carcinoma of the uterus. *Cancer Res* 1991; 51:5632.
43. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253:49.
44. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor-suppressor gene: Clues to cancer etiology and molecular f a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 1993; 260:810.
45. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260:816.
46. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6:105.
47. Katabuchi H, van Rees B, Lambers AR, et al. Mutations in DNA mismatch repair genes are not responsible for microsatellite instability in most sporadic endometrial carcinomas. *Cancer Res* 1995; 55:5556.
48. Kowalski LD, Mutch DG, Herzog TJ, Rader JS, Goodfellow PJ. Mutational analysis of MLH1 and MSH2 in 25 prospectively-acquired RER+ endometrial cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18:219.
49. Ouyang H, Shiwaqui HO, Hagiwara H, et al. The insulin-like growth factor II receptor gene is mutated in genetically unstable cancers of the endometrium, stomach, and colorectum. *Cancer Res* 1997; 57:1851.

Ethyol
(AMIFOSTINE) WR 2721

SZELEKTÍV SEJTVÉDELEM



Schering-Plough
Central East AG
1027 Budapest, Kapás u. 11-15.
Telefon: 201-2850, 201-2886

Genetics of gynecologic sarcomas: clinical implications

JEFF BOYD, PH.D.

Department of Surgery and Human Genetics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

INTRODUCTION Sarcomas of the female reproductive tract are rare, comprising about 3% of all gynecologic malignancies (1). Information on genetic and molecular genetic alterations in gynecologic sarcomas exists for only the most common of these tumors, including malignant mixed mesodermal tumors (MMMTs) of the uterus and ovary, leiomyosarcoma (LMS) of the uterus, endometrial stromal sarcoma (ESS), and adenosarcoma (AS) of the uterus. These cancers occur predominantly in postmenopausal women, with peak incidences in the sixth and seventh decades. Established risk factors for MMMTs are similar to those for estrogen-dependent endometrial carcinomas, and include nulliparity, obesity, and diabetes (2). About 10% of gynecologic sarcomas occur in patients who report a prior history of pelvic irradiation. In contrast, there are no well-identified risk factors for LMS, ESS, and AS; in a series of patients undergoing hysterectomy, many of the traditional clinical signs of LMS, such as the rapid growth of a solitary leiomyoma, did not confer an increased risk for malignancy (3).

Generally speaking, gynecologic sarcomas are biologically aggressive tumors associated with a poor prognosis. Even though the majority of patients with LMS or MMMT of the uterus present with stage I disease, five-year survival for patients with tumors confined to the uterus is less than 50%, and for patients with advanced stage disease, it is less than 10% (2). Patients with ASs and low-grade ESSs have better prognoses; the majority of these patients present with stage I disease and have five-year survivals of 70-90%.

Because these tumors are rare and difficult to predict, they present a problem for both clinicians and investigators. Insight into the etiology of these tumors is limited by the small numbers of cases in both clinical and scientific studies. Most analyses contain cases collected over many years; the diagno-

sis and management of these tumors have changed over time, and biases due to variations in criteria and treatments are inevitable. The interpretation of genetic studies of gynecologic sarcomas is further complicated by variations in assumptions and techniques over the past ten years. One potential aid in understanding sarcomas of the female genital tract is the study of genetics of other sarcomas; soft tissue sarcomas, osteosarcomas, extragenital leiomyosarcomas, and malignant fibrous histiocytomas are all more common than gynecologic sarcomas.

In terms of clinical relevance, the goals for elucidating the molecular genetics of gynecologic sarcomas include: 1) to understand the biological etiology of the disease, including predisposing factors, the knowledge of which might aid in prevention; 2) to identify any potential improvements in the treatment of the tumors; and 3) to attempt to identify potential precursor lesions, the recognition of which would allow earlier, more effective intervention. The recognition of precursor lesions has often provided the greatest benefit, as in the cases of endometrial carcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Currently, however, there are no recognized precursor lesions for gynecologic sarcomas. It remains unclear as to whether MMMTs arise from epithelium, stroma, or both. It is also not understood how MMMT, which contains both malignant epithelium and stroma, is related to AS which contains benign epithelium and malignant stroma. Similarly, it is unclear how LMS is related to benign leiomyoma. The goal of this chapter is to review the genetic and molecular genetics of the most common gynecologic sarcomas, to illuminate new evidence regarding the relationship of leiomyoma to LMS, to review recent findings relevant to the origin of MMMT, and to identify areas for future study.

CYTOGENETICS Nonrandom chromosomal aberrations have provided both diagnostic and investigative insights into many different cancer types. Studies of the number and structure of chromosomes include karyotype analysis, DNA flow cytometry, and fluorescence in situ hybridization. Examination of the relatively small literature on gynecologic sarcomas reveals that a wide variety of cytogenetic alterations has been observed (4), implying that many such events are involved in the etiology of these tumors and furthermore, that tumorigen-

Address correspondence to:

Jeff Boyd, Ph.D.

Department of Surgery and Human Genetics,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Ave., New York, NY 10021 USA
Phone (1 212) 639 8608 Fax (1 212) 717 3538
E-mail boydj@mskcc.org

esis occurs through multiple cytogenetic pathways. The majority of gynecologic sarcomas shows very high levels of cytogenetic instability, raising the possibility that such instability may occur early in the course of malignant progression of these tumors.

Benign leiomyomas are monoclonal tumors as demonstrated by a variety of biochemical and molecular techniques (5-7). The finding of several monoclonal tumors with multiple distinct cytogenetic abnormalities suggests that some degree of clonal expansion precedes cytogenetic instability (7). While only about one-third of leiomyomas are cytogenetically abnormal, the majority of LMSs display numerous and extensive cytogenetic abnormalities (8-9). There has been speculation that benign leiomyomas may progress to malignant LMSs, there is only limited evidence that such a progression may occur. Although leiomyomas are found in 40% of women over age 50 undergoing hysterectomy, less than 1% of these women are found to have LMSs (10). The presence of multiple leiomyomas does not appear to confer additional risk for the development of LMS in a given patient; indeed, 50-75% of LMSs are found as solitary masses in uteri that do not contain benign leiomyomas (11). However, histopathological studies suggest that about one-third of LMSs arise within leiomyomas (12-13), and at least one study has reported a similar cytogenetic profile in LMS and a leiomyoma from the same patient (14).

One study has compared the cytogenetic profiles of several different types of uterine sarcomas, including LMSs, ESSs, and MMMTs (15). Abnormalities of chromosomes 1, 7, and 11 were found in multiple tumors, suggesting a common genetic origin; specifically, deletions affecting chromosome 11q22 were identified in two LMSs and in three MMMTs, indicating the presence of a novel tumor-suppressor gene in this region.

MOLECULAR GENETICS Very few published data exist regarding specific molecular genetic alterations in gynecologic sarcomas. By far the most prevalent abnormality described to date is mutation (or aberrant expression) of the P53 tumor-suppressor gene. P53 encodes a nuclear phosphoprotein that binds to specific DNA domains in response to DNA damage, leading to the transcription of gene products that ultimately act to arrest cell replication. A wide variety of mutations have been observed in human cancers, the majority occurring in a phylogenetically conserved region in exons five through eight (16). Mutations of P53 have been detected at some frequency in nearly all solid tumor types, including 50% of ovarian and 20% of endometrial carcinomas (17).

The largest study of P53 status in gynecologic sarcomas examined 46 consecutive uterine and ovarian sarcomas for

mutation and expression. Mutations were identified in 27 (59%) tumors, including 26 of 41 MMMTs and one of 4 LMSs (18). In contrast to many types of carcinomas, P53 mutations were identified in both early- and late-stage disease, suggesting that this alteration may represent an early event in some gynecologic sarcomas. Of note was the observation in this study that of 15 tumors with no evidence of p53 overexpression, four were found to have mutations, indicating that the often presumed correlation between p53 expression and mutation is not perfect. Two additional studies identified P53 mutations in three of eight uterine LMSs but in no leiomyomas (19), and in one of two uterine LMSs (20). Taken together, the above data indicate that P53 mutations occur in 36% of all uterine LMSs and in no uterine leiomyomas.

In an attempt to further investigate the relationships between leiomyomas, LMSs, and possible intermediate lesions (also called tumors of uncertain malignant potential, or TUMPs), p53 expression was examined and found to be positive in 13 of 23 LMSs, six of 10 TUMPs, and in none of 18 leiomyomas (21). Although a mutation analysis was not performed, this study confirmed that P53 mutations are probably present in less than half of all LMSs and never in leiomyomas. The pattern of immunostaining was noted to be focal in the TUMPs and diffuse in the LMSs, implying an intermediate status of TUMPs in a possible progression of leiomyomas to LMSs. Without mutation data, however, there remains no compelling molecular data to suggest a precursor lesion for these uterine sarcomas.

In an attempt to address the question of whether MMMTs arise from epithelium or stroma, p53 expression was analyzed in 17 uterine MMMTs (22). Five were positive for p53 expression, and all five showed similar expression in both epithelial and stromal components. These findings confirm the involvement of p53 in a fraction of MMMTs, and support the widely held hypothesis that these tumors arise from a single precursor cell. This study does not address the issue of which cell gives rise to the tumor, however. It has been suggested that a common stem cell gives rise to both the epithelial and stromal cells of the uterus; the origin of uterine MMMTs from such a cell would be consistent with the p53 expression data if malignant transformation preceded the differentiation of the stem cell into epithelial and stromal components. Further studies at the molecular level will be necessary to resolve this issue.

Somatic instability of microsatellite repeats, termed microsatellite instability, was first associated with tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) kindreds (23), and was later found to occur in many sporadic tumor types as well (24). In the HNPCC syndrome, this phenotype results from an inherited mutation in one of several DNA mismatch repair genes (25), but the cause of microsatel-

lite instability in sporadic cancers is less well understood. One recent study characterized the phenomenon of microsatellite instability in gynecologic sarcomas, and found evidence for this phenotype in 11 of 44 tumors, including two of six uterine LMSs, eight of 35 uterine and ovarian MMTs, and one adenocarcinoma of the cervix (26). These data indicate that microsatellite instability plays an important role in the development of a fraction of gynecologic sarcomas, primarily in high grade anaplastic lesions.

CONCLUSIONS Information on the molecular genetic basis of gynecologic sarcomas is far from complete, but a number of interesting findings have emerged which should help guide future research and, ultimately, treatment. It is clear from cytogenetic and molecular genetic studies to date that no single defect will be present in all gynecologic sarcomas. Carcinogenesis in these tumors, as for many other human cancers, appears to occur as a result of a "network" of genetic mutations rather than through a better-defined "pathway" such as that seen in colon cancer. Each study of an individual gene gives an incomplete image of carcinogenesis for the tissue in question. As our knowledge expands, and as the availability of molecular techniques increases, it becomes important for investigators to study these tumors at the molecular level. An array of provocative but ultimately incomplete and incomparable studies of the genetics of gynecologic sarcomas has been presented in this chapter. It would now be very informative to evaluate a large number of these tumors at the molecular level. Such a study might clarify the process of carcinogenesis in gynecologic sarcomas. This in turn might help to identify precursor lesions or novel treatments that have so far eluded clinicians. Until such a breakthrough occurs, the outlook for patients with these diseases remains grim.

REFERENCES

- Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994.
- Morrow CP, Curtin JP, Townsend DE. Synopsis of Gynecologic Oncology, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1993.
- Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83:414.
- Mitelman F. Catalog of chromosome aberrations in cancer. New York: Wiley-Liss, 1994.
- Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965; 150:67.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Preisinger AC, Willard HF, Michelson AM, et al. Clonal analysis using recombinant DNA probes from the X-chromosome. *Cancer Res* 1987; 47:4806.
- Mashal RD, Schoenberg-Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in leiomyomata development. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 11:1.
- Fletcher JA, Morton CC, Pavelka K, Lage JM. Chromosome aberrations in uterine smooth muscle tumors: potential diagnostic relevance of cytogenetic instability. *Cancer Res* 1990; 50:4092.
- Han K, Lee W, Harris CP, Simsian RC, Lee K, Kang C, et al. Comparison of chromosome aberrations in leiomyoma and leiomyosarcoma using FISH on archival tissues. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 74:19.
- Leibson S, d'Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:968.
- Zaloudek C, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994; 487.
- Montague AC, Swartz DP, Woodruff JD. Sarcoma arising in a leiomyoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93:421.
- Silverberg SG. Leiomyosarcoma of the uterus. A clinicopathological study. *Obstet Gynecol* 1971; 38:613.
- Havel G, Dahlenfors R, Wedell B, Mark J. Similar chromosomal evolution in a uterine stromosarcoma and in one of two leiomyomas from the same patient. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1989; 97:143.
- Laxman R, Currie JL, Kurman RJ, Dudzinski M, Griffin CA. Cytogenetic profile of uterine sarcomas. *Cancer* 1993; 71:1283.
- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253:49.
- Berchuck A, Kohler MF, Marks JR, Wiseman R, Boyd J, Bast RC. The p53 tumor-suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:246.
- Liu F-S, Kohler MF, Marks JR, Bast RC, Jr., Boyd J, Berchuck A. Mutation and overexpression of the P53 tumor suppressor gene frequently occurs in uterine and ovarian sarcomas. *Obstet Gynecol* 1994; 83:118.
- de Vos S, Wilczynski SP, Fleischhacker M, Koeffler P. p53 alterations in uterine leiomyosarcomas versus leiomyomas. *Gynecol Oncol* 1994; 54:205.
- Patterson H, Gill S, Fisher C, Law MG, Jayatilake H, Fletcher CDM. Abnormalities of the p53, MDM2, and DCC genes in human cancer. *Br J Cancer* 1994; 69:1052.
- Jeffers MD, Farquharson MA, Richmond JA, McNicol AM. p53 immunoreactivity and mutation of the p53 gene in smooth muscle tumors of the uterine corpus. *J Pathol* 1995; 177:65.
- Mayall F, Rutty K, Campbell F, Goddard H. P53 immunostaining suggests that uterine carcinosarcomas are monoclonal. *Histopathology* 1994; 24:21.
- Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkänen L, Mecklin J-P, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260:812.
- Fishel R, Kolodner R. Identification of mismatch repair genes and their role in the development of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5:382.
- Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1114.
- Risinger JI, Umar A, Boyer JC, Evans AC, Berchuck A, Kunkel TA, et al. Microsatellite instability in gynecological sarcomas and in hMSH2 mutant uterine sarcoma cell lines defective in mismatch repair activity. *Cancer Res* 1995; 55:5664.

praxico

KEFLEX®

cefalexin



TELITALÁLAT

KEFLEX rövidített alkalmazási előírás • **Hatóanyaga** a cefalexin. • **Javallatok:** Bakteriális sinusitisek, légúti infekciók, otitis media, bőr és bőr alatti szövetek gyulladásai, csontinfekciók, húgyúti infekciók, akut prostatitis, fogfertőzések. • **Ellenjavallat** ismert cefalosporinallergia. • **Adagolás** Feelnőttek: napi adagja 1-4 g. Rendszerint 250 mg cefalexin bevétele ajánlott 6 óránként. Gyermekek: az ajánlott napi adag 25-50 mg/ttkg. • **Mellékhatások** Gastrointestinalis: hasmenés, pseudomembranosus colitis, dyspepsia és hasi fájdalom, ritkán hányinger és hányás. Hiperszenzitivitás: kiütés, urticaria, angioedema, ritkán erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis. • **Gyógyszerkölcsönhatás** Nem ismeretes. • **Figyelmeztetés:** Ha a beteg anamnesisében allergia szerepel, körültekintően kell lenni. Ha allergiás tünetek lépnek fel a gyógyszer szedését fel kell függeszteni. Jelentős veseelégtelenség esetén a cefalexint csak a megfelelő elővigyázatossággal szabad adni (a szokásosnál kisebb dózisokban). Terhesség: csak akkor ajánlatos adni, ha az feltétlenül szükséges. Szoptatás idején nem ajánlott. • **Csomagolás** 250 mg kapszula: 20 db, 500 mg kapszula: 20 db, 125 mg/5 ml granulátum, 250 mg/5 ml granulátum. • **Kérésére** további információval, illetve a részletes alkalmazási előírással készséggel állunk rendelkezésére. **Gyártja és forgalmazza:** Praxico Kft. 1075 Budapest, Madách Imre u. 13-14. Telefon: 328-5150 Fax: 328-5151

Vannak természetes megoldások



HATÁS

A GÉNIA 92[®] hüvelykúp ún. öko-terápia formájában biztosítja a vagina fiziológias viszonyainak helyreállítását. Olyan tápmédium, mely a normális vaginális baktériumflóra szaporodásához szükséges miliót teremti meg.

ÖSSZETÉTEL

Csak természetes eredetű, a szervezetre ártalmatlan anyagokat tartalmaz: 0,045 g lactamin, 0,5 g lactosum, 0,075 g acidum lacticum, 0,0015 g acidum folicum, hüvelykúponként.

JAVALLATOK

Általános hüvelyhygiéna, mikroorganizmusokkal szembeni prevenció, a fluor célzott gyógyszeres kezelésének adjuválása, nőgyógyászati műtétek, művi abortuszok, szülések utáni öko-terápia, juvenilis, aspecifikus, neurogén és orális fogamzásgátlók vagy intrauterin eszközök okozta hüvelyfolyások.

KLINIKUM

Az eddigi klinikai vizsgálatok a GÉNIA 92[®] hüvelykúp hatásának a tejsavas irrigálással való összehasonlítására irányultak. Ezek eredményeképpen megállapítható, hogy a készítmény a fluorral járó szubjektív panaszokat az esetek 80-85%-ában megszünteti, csökkenti a hüvely vegyhatását, emeli a Lactobacillus koncentrációt, javítja a hüvely tisztasági fokát.

PERSPEKTÍVÁK

Tervbe van véve a klinikai kipróbálás széles spektrumú antibiotikus kezelés után fellépő gombás fertőzések prevenciójában, illetve sugárkezelésben részesülő nőgyógyászati daganatos betegutókezelésében.

Forgalmazza: Azúr Kereskedelmi RT. Tel: 117-3232

Betaloc® ZOK
metoprolol-Astra

50 mg és 100 mg

A kardioprotektív béta-blokkoló

**Az egyetlen 24 órás hatású
metoprolol-készítmény**

**Zero-Order Kinetics
(Nulladrendű farmakokinetika)**

**24 órán át tartó egyenletes
plazmakoncentráció¹**

**Emelkedett relatív béta-1
szelektivitás**

Naponta egyszeri adagolás

**Kétféle hatáserősség
(50 és 100 mg tablettánként),
felezhető tabletták**

**Hagyományos metoprolol
napi összdózisa hypertóniában**

**Betaloc ZOK dózisa
hypertóniában (naponta 1x)**

200 mg	→	100 mg
100 mg	→	50 mg
50 mg	→	25 mg (50 mg-os tablettá felezve)

Kérjük a vényre mindig írja rá:
Betaloc ZOK
50 mg vagy 100 mg
Ellenkező esetben a beteg nem
kapja meg a metoprolol egyetlen
24 órás hatású formáját!

Betaloc ZOK 50 mg és 100 mg

ATC: C07A B02 retard tabletták

A metoprolol cardioselectív β -receptor blokkoló.

A Betaloc ZOK tartós hatású, szabályozott felszívódású tabletták. A metoprolol felszabadulása a szemszékből egyenletesen történik 24 órán keresztül.

Hatóanyag: 47,5 mg illetve 95 mg metoprololum succinicum, amely 50 illetve 100 mg metoprolol tartalomnak felel meg retard tablettánként.

Javallatok: Hypertonia, angina pectoris, szívritmuszavarok, főleg supraventricularis tachycardia. Szívinfarktus utáni állapotban fenntartó kezelésre.

Palpitatioval járó funkcionális szívrohamok. Migraine prophylaxis.

Ellenjavallatok: másod- vagy harmadfokú atriaventricularis block, decompensált szívelégtelenség, klinikailag jelentős mértékű sinus bradycardia, sick-sinus syndrome, cardiogen shock, súlyos perifériás artériás keringési zavar.

Adagolás: a tablettát naponta egyszer kell alkalmazni. Reggel, étkezés közben, szétrágás nélkül, folyadékkal kell bevenni. A betegségnek megfelelően a napi adag 50, 100 vagy 200 mg lehet vagy alkalmazható kombinációban. A tabletták törhető. A napi maximális adag 400 mg.

Gyógyszerkölcsönhatások: Nem adható együtt:

- iv. verapamilal, ill. egyéb verapamil típusú iv. antiarrhythmicumokkal (asystolia veszélye)

- MAO inhibitorral.

Mellékhatások: fáradtság, szédülés, fejfájás, bradycardia, poszturalis hypotonia, syncope, ritkán hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, ritkán bőrpír, urticaria, fényérzékenység, ritkán effort dyspnoe, bronchospasmus, rhinitis, ritkán látászavarok, szájszárazság, kötőhártyagyulladás, tüdőgyulladás, ritkán súlygyarapodás, ritkán thrombocytopenia.

Terhesség: csak az előny/kockázat szigorú mérlegelése után adható.

Szoptatás: Bár terápiai adagban a metoprolol csak igen kis mennyiségben jut át az anyatejbe, a csecsemőt fokozottan kell ellenőrizni, mert bradycardia lehetséges.

A járművezető képességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja.

Figyelmeztetés: A metoprololt fokozatosan, egyre csökkenő dózissal alkalmazásával vonjuk ki, mintegy 10 napon keresztül.

Tárolása: szobahőmérsékleten, 30°C alatt.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.

Csomagolás: 30 db 50 mg illetve 100 mg retard tabletták (Astra).

A részletes tájékoztatást az alkalmazási előírt tartalmazza

(OGYI-eng. száma: 7254/41/96).

További információval szívesen állunk rendelkezésére.

Ref. 1: Sandberg European Journal of Clinical Pharmacology (1988)

Ref. 2: Per Omvik et al. American Journal of Therapeutics (1994)

ASTRA
Astra Pharmaceuticals
Hungary

2045 Törökbálint, Park u. 3. Tel.: 457-7500, Fax: 202-4771, 06-23-418-302

Gene therapy for cancer

KAROL SIKORA, M.D.

Department of Clinical Oncology, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London

INTRODUCTION Despite significant advances in the treatment of cancer in the last two decades, most tumours remain resistant to all current treatment modalities — surgery, radiotherapy, chemotherapy and biotherapy. Local methods such as surgery and radiotherapy are often only effective in the absence of metastatic disease. Despite tremendous effort over the last fifty years, only a very small proportion of human cancers are cured by chemotherapy. There have been small gains in the use of drugs in the adjuvant setting in breast, colon and childhood cancers but at considerable cost — both financial and in reduction in quality of life.

Genetic-based therapy is a novel therapeutic approach to treating cancer which has been made possible only by recent and remarkable progress in our understanding of the molecular biology of cancer. Gene therapy can be described as the transfer to, and expression of, genetic material in human cells for a therapeutic purpose. In the first human gene therapy experiment, performed in 1990, *Culver and co-workers* succeeded in transferring the gene for adenosine deaminase into a 4-year-old girl with severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency, and demonstrated an improvement in her immune system. This improvement has been sustained after 6 years. There are currently over one hundred gene therapy protocols active world-wide specifically aimed at single gene defects such as cystic fibrosis and a number of cancers.

The last decade has seen dramatic advances in our understanding of the mechanisms involved in the control of cell growth and its deregulation in cancer. Certain classes of genes encode proteins that play distinct roles in the processing of signals from the outside of the cell to the nucleus. Any changes to the delicate system of control by these oncogenes or tumour-suppressor genes may result in the formation of

cancer (1). It is becoming increasingly clear that preexisting genetic factors and environmental events combine to cause the series of molecular changes that are necessary for tumour formation. Elucidation of fundamental genetic differences between normal and tumour cells and identification of tumour-specific DNA sequences may be exploited in novel therapies by a number of targeting strategies.

GENE DELIVERY STRATEGIES The increase in the number of potential methods of gene delivery reflect rapid technological advances in this field. Molecular intervention may be „direct” and manipulate tumour cells by altering the genome by the ablation, addition or substitution of specific DNA sequences. The choice of these depends on the underlying genetic defect. Some strategies can be achieved by *ex vivo* gene transfer into isolated human cells which can then be reimplanted into the host, while others require delivery and expression of genes to target cells *in vivo* — a major challenge with current vector technology. Exogenous genes may be transferred to a number of different cell types, including tumour-derived cells, fibroblasts, hepatocytes, lymphocytes or myocytes. The methods of actual gene transfer into these cells include direct injection of naked DNA into skeletal muscle cells, viruses, high-velocity microprojectiles, liposomes (via the intravascular, intratracheal and intracolonic routes) or use of chemical methods such as calcium phosphate co-precipitation (2). Biological methods such as the use of genetically-engineered viruses are still by far the most efficient means of transfer of genetic information. There is now extensive experience with retroviruses whose main advantages are that they are small and easily manipulated, and achieve integration into the host genome. Retroviruses have a number of disadvantages, notably the requirement for cells that are actively dividing to allow viral DNA integration, the ability to carry only short DNA sequences and a small but finite risk of causing insertional mutagenesis as a result of random integration. Adenoviruses, on the other hand, can infect non-dividing cells and may be concentrated to high titres. Adeno-associated viruses are non-pathogenic in humans, can also infect non-replicating cells, but, like retroviruses and adenoviruses, are limited in the size of the foreign gene which can be inserted (*Table 1*). The latter problem may be overcome by the use of vectors based on herpes simplex virus and vaccinia virus.

Address correspondence to:

Karol Sikora, M.D.

Department of Clinical Oncology
Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital
Du Cane Road, London W12 0NN U.K.
Phone (44 181) 740 3060 Fax (44 181) 383 1708
E-mail k.sikora@rpms.ac.uk

Table 1. Viral vectors for gene therapy

Retrovirus	Adenovirus	Aden-associated virus
ADVANTAGES		
Small genome	high viral titres; up to 10 ¹⁰ p/ml titres	small genome (5KB)
Stable co-linear integration	stable integration chromosome 19	integrates into
Efficient transfer	highly efficient transfer	efficient transfer
Non-toxic to host cells	non-toxic to host cells	non-pathogenic in humans
Biology well understood	infect non-dividing cells	infect non-dividing cells
DISADVANTAGES		
Require actively dividing cells	transient expression	not well studied
Small DNA sequences only carried (<10kB)	small DNA sequences only carried	small DNA sequences only carried (<5kB)
Low titre		
Transient mutagenesis		
Insertional mutagenesis		
Random integration		

Table 2. Strategies for cancer gene therapy

gene marking in BMT and to detect minimal residual disease
genetic immunomodulation
cancer vaccines
polynucleotide immunisation
vectoring of biotherapeutic genes to tumours
increasing normal tissue tolerance
selective drug activation
somatic correction of genetic defect
antisense to mutant oncogene
expression of tumour-suppressor gene

Strategies for genetic intervention as potential cancer treatment are summarised in *Table 2*.

INTRODUCING COPIES OF WILD-TYPE (NORMAL) TUMOUR-SUPPRESSOR GENES In cell culture, malignant properties can often be reversed by re-introducing normal tumour-suppressor genes such as the retinoblastoma (RB-2) and p53, both of which are abnormally expressed in a wide variety of tumours (*Table 3*). Tumour-suppressor genes are a diverse group of genes present in the normal genome. Their inactivation may result in the initiation or the progression of a cancer. Normal (wild-type) p53 blocks the growth of many transformed cells

Table 3. Suppression of malignant phenotype by gene transfer in vitro

Gene	Tumour cell line
WT p53	colon, glioma, lung, breast, prostate, osteosarcoma, sarcoma, leukemia
RB1	retinoblastoma, prostate, osteosarcoma
nm23	melanoma
E-Cadherin	breast, renal, prostate
rap 1A	ras-transformed cells

at various points in the cell cycle, and also arrests replication in DNA-damaged cells and allows apoptosis. Experimentally, transfection of the wild-type p53 gene into human cancer cell lines suppresses the malignant phenotype and growth (3). Mutant p53 allows the accumulation of gene mutations and chromosomal rearrangements and has been associated with virtually every sporadically occurring malignancy. There is experimental evidence showing the benefits of correcting p53 abnormalities. For example, replacements of wild-type p53 using retroviral expression vectors in both human lung cancer cell lines with mutated or deleted p53 genes in vitro and in the nu/nu mouse model of human lung cancer results in suppression of the malignant phenotype (4). Furthermore, there is also evidence that combining successful restoration of wild-type p53 and sequential administration of the cytotoxic drug cisplatin is synergistic in reducing the malignant expression in these cell lines — clearly important observations that may influence approaches to adjuvant treatment for cancer in the future. The difficulty lies in delivering vectors that actively express tumour-suppressor genes in every single tumour cell in vivo.

ANTISENSE DNA OLIGONUCLEOTIDE TREATMENT: BLOCKING ONCOGENE EXPRESSION Antisense oligodeoxynucleotides are short (10–50 base) synthetic nucleotide sequences formulated to be complementary to specific DNA or RNA sequences. They are able to enter all cells relatively easily and have the potential specificity of target individual oncogenes. If that gene is responsible for a disease process then its down-regulation could result in a reversal of the clinical abnormalities. By the binding of these oligonucleotides to their targets, the translation of a single gene can be selectively inhibited; or inhibition may be achieved by triggering RNase H degradation of the target mRNA. Paradoxically, however, antisense oligonucleotide-mediated down-regulation of gene expression has in one instance been associated with increased cell invasiveness. The RAS oncogenes are obvious targets for antisense therapeutics since they are implicated in many solid tumours including over 75% of pancreatic and colorectal cancer. Both unmodified and chemically modified antisense DNA oligonucleotides complementary to various sites on the HRAS mRNAs have been shown to inhibit ras protein synthesis in

cell culture, and was associated with a decrease in the rate of cellular proliferation. Antisense oligonucleotides have also been used to block bcl-2 expression so inducing apoptosis in androgen-resistant prostate cancer cell line.

GENETIC IMMUNOMODULATION AND CANCER VACCINES

Highdose immunotherapy in humans has been associated with low efficacy and high toxicity. The realisation of the importance of delivering a small dose of cytokine at a specific site rather than large quantities systemically has led to two approaches to cytokine-based gene therapy which augment the weak natural immune response to malignancies. The first approach involves the introduction of cytokine genes into cultured tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) *ex vivo* (5). This subset of T cells is critical for the prevention and elimination of tumours, and their antitumour efficacy has been shown to improve with the transfer of the genes for tumour necrosis factor and interleukin-2 (IL-2).

„Cancer vaccines” constitute the second approach and involve the induction of cytokine expression in the tumour cells so that T cell recognition of tumour antigens is enhanced. Immunostimulatory cytokine genes are introduced into tumour cells *ex vivo*; the tumour cells irradiated to eliminate malignant activity and reintroduced into the host. Cytotoxic T cells (CTLs) recognise tumour-specific antigens presented on the surface of these cells. They are induced by the local secretion of the transferred cytokine gene product to expand, target and destroy cancer cells. In addition to cytokine genes, sequences encoding allogeneic human leucocyte antigens (HLAs) and the B7 family of molecules (which serves as a co-stimulatory signal for T cells) have also been used to target tumour cells (6). Other cancer vaccine strategies have included injecting tumour cell lysates, virus-infected tumour cell line lysates and solubilised surface antigens from cultured tumour cell lines.

It has been known for some time that cytotoxic T cells and helper T cells depend on antigen being presented in the context of self MHC class I and class II molecules, respectively. Aberrant expression of the MHC is a common feature of most cancers. Class I antigens are frequently lost, while class II expression is often upregulated. Polynucleotide vaccines (as opposed to conventional vaccines consisting of peptides, whole tumour cells or tumour cell lysates) have great therapeutic potential in that delivery of genes that express oncoproteins such as KRAS or p53 endogeneously within a cell may then result in an MHC class I CD8⁺ response and proliferative activation of CTLs, rather than a less effective class II CD4⁺ response. This may be a further means of breaking down immunotolerance to tumours and lead to the generation of tumour-specific responses. Clinical trials are now in

progress using GM-CSF and IL2 allogeneic cell lines in patients with assessable metastatic prostate cancer.

There have also been attempts to introduce new antigens into tumour cells by virus infection. Carcinoembryonic antigen (CEA) is an oncofetal antigen associated with gastrointestinal and breast cancers and has been utilised for adoptive immunotherapy. The observation that certain tumour cells express much higher levels of this antigen than normal cells led to studies using CEA as a target for immunotherapy, initially using monoclonal antibodies and more recently using DNA vaccines. The finding that inoculation with DNA plasmids encoding a variety of proteins leads to T cell responses *in vivo* against these proteins provides a novel means of vaccination. A recent study by Conry *et al* (7) showed that intramuscular injection of a synthetic plasmid expressing the human CEA cDNA could stimulate a humoral response against the antigen in mice, and the same group demonstrated that this approach resulted in protection against tumour challenge with CEA-expressing colorectal carcinoma cells. Experience with other DNA vaccines such as influenza A nucleoprotein gene, HIV-1 envelope gene and HPV 16 genes E6, E7 and L1, so far has been encouraging in both humoral and cellular responses observed in animal models.

GENETIC PRODRUG ACTIVATION THERAPY (GPAT) The fundamental problem with existing chemotherapy is its lack of selectivity. If genes encoding drug-activating enzymes were introduced into patients and designed such that they were only expressed in cancer cells, then administration of the appropriate prodrug could result in a highly selective effect. There are many examples of genes preferentially expressed in tumours. The promoters of some of these genes have been isolated and coupled to the DNA sequences encoding drugactivating enzymes — for example, *erbB2* in breast cancer, carcinoembryonic antigen (CEA) in colorectal cancer, tyrosinase in melanoma and PSA in prostate cancer. GPAT exploits the differences in gene expression between different cell types to increase the specificity of cell destruction. Viral GPAT systems use a replication-defective viral vector to introduce a foreign gene encoding an enzyme capable of converting a harmless prodrug into a cytotoxic compound. Examples of prodrug activating enzymes include cytosine deaminase, which converts the non-toxic compound 5-fluorocytosine (5-FC) to toxic 5-fluorouracil (5-FU) and herpes simplex virus thymidine kinase which converts ganciclovir to ganciclovir monophosphate. This monophosphate is subsequently converted to the cytotoxic triphosphate form by cellular enzymes. Significant antitumour effects from the results of conversion of 5-FC to 5-FU have been observed in colorectal cancer cell and breast carcinoma lines transduced with the cytosine deaminase gene (8). Interestingly, there was also significant regression of tumour volume even when as little as 2% of the

tumour mass contained cytosine-deaminase-expressing cells, an important additional feature of the GPAT system called the „bystander effect”. There has also been some success in targeting tissue types such as the gastrointestinal epithelium and pancreas using the CEA gene promoter and hepatocellular carcinoma using the alphafetoprotein gene promoter.

CONCLUSIONS The challenges to making gene therapy an effective and broadly useful treatment modality are formidable, not only with the limitations in efficiency and targeting of gene transfer vectors but also with our incomplete understanding of control of gene transcription and the long-term consequences of constitutive expression of a transferred gene. There are now over two hundred active protocols for cancer (Table 4).

Table 4. Gene therapy for cancer: current fully approved protocols

	USA	Europe
Immunomodulation	42	25
Gene marking	39	12
Drug resistance	18	9
Drug sensitivity	20	11
Anti-onc/t.s. gene	15	10
	134	67
Total	201	

In the short term, further improvements will come from refining currently used vectors and the design of a new generation of vectors incorporating the most useful aspects of viral and synthetic systems, which can then be applied to as specific cancer target. In the longer term, we envisage the construction

of artificial chromosomes which could carry whole clusters of genes with their natural control elements into cells. With this new technology also comes new ethical responsibilities to ensure that these strategies are safe for patients and staff. Central supervisory bodies such as GTAC have an important role in ensuring proposed clinical programmes meet acceptable standards of ethics and safety, to patients and staff alike. There is no shortage of ideas and applications in this advancing field, and shortly we anticipate the proposal of clinical protocols for gene therapy for a spectrum of diseases as in the United States. There is every indication that we should be optimistic for patients with otherwise unresponsive cancers that this treatment modality will make an impact in the near future.

REFERENCES

1. Sikora K. Genes, dreams and cancer. *BMJ* 1994; 308:1217-1222.
2. Wu GY, Wu CH. Delivery systems for gene therapy. *Biotherapeutics* 1991; 3:87-95.
3. Cai DW, Mukhopadhyay T, Liu T, et al. Stable expression of the wild-type p53 gene in human lung cancer cells after retroviral-mediated gene transfer. *Human Gene Ther* 1993; 4:1017-1024.
4. Roth J, Mukhopadhyay T, Zhang WW, et al. Gene replacement strategies for the prevention and therapy of cancer. *Eur J. Cancer* 1994; 30:2032-2037.
5. Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, et al. Gene transfer into humans: immunotherapy of patients with advanced melanoma using TIL cells modified by retroviral gene transduction. *New Eng J Med* 1991; 323:570-575.
6. Townsend SE, Allison JP. Tumour rejection after direct co-stimulation of CD8+ cells by B7-transfected melanoma cells. *Science* 1993; 259:368-370.
7. Conroy RM, Lobuglio A, Kantor J, et al. Immune responses to a CEA polynucleotide vaccine. *Cancer Res* 1994; 54:1164-1168.
8. Harris J, Gutierrez A, Lemoine N, et al. Gene therapy for cancer using tumourspecific prodrug activation. *Gene Ther* 1994; 1:174-179.

Closing remarks

SÁNDOR ECKHARDT, M.D.

National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

The title of this ESO seminar was a real challenge to the medical community: „Molecular Genetics in Gynecologic and Breast Cancer and its Clinical Implications: bridging the gap”. After two days of intensive discussions the answer to this important question is a very positive yes.

In Hungary, like in other European countries, the dichotomy of basic and applied science is present. The „mouse doctor” and the „human doctor” are largely ignoring each other's research. This statement is particularly true to cancer. This is the reason why this conference devoted the attention of the audience to the clinical implications of recent revolutionary findings obtained in the field of molecular medicine.

Accordingly, basic principles of molecular biology as well as routinely applied genetic techniques were reviewed for practicing physicians. In continuation, familial hereditary syndromes were discussed in details. Data on ovarian, uterine,

breast and other malignancies were also presented. Furthermore, the management of HNPCC was an important topic. Distinguished experts reported on past experience, present approaches and future prospects of a Family Cancer Clinic.

We are entering into a genetic age — said one of the key speakers. The majority of the „students” felt that this is a most relevant statement. Establishment of prenatal genetic diagnosis, various identification procedures for gene carriers, their physical, psychical and sociological management are day by day „hot” tasks encountered by the practicing physician. In solving this growing problem the audience experienced with enthusiasm the great value of the assistance rendered by the „teachers” of this seminar.

Hungary is in a transition period. It is not any more in the hell but not yet in the heaven. It is just the time for „bridging the gap”.

Address correspondence to:

Sándor Eckhardt, M.D.

National Institute of Oncology
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., Hungary
Phone (36 1) 155 4411

VÁLOGATÁS A SIGVARIS SZAKKÖNYVTÁRÁBÓL

HOGY VAN A LÁBA, KEDVES KISMAMA?

Fáradtság, nyugtalanság, feszültség a lában, „nehéz” láb, a láb-ikra fájdalmas görcse éjszaka, láthatóan duzzadt láb és az első visszerek megjelenése vagy a meglévők megnagyobbodása már a terhesség korai szakaszában problémákat okozhat a kismamának. Mindezen tünetek különösen akkor jelentkeznek:

- ha a vénás betegség gyakorta előfordult a családban;
- ha a leendő anyának már a terhesség előtt is volt valamilyen visszérbetegsége;
- ha nem az első terhességet viseli;
- ha a kismamának sokat kell állnia vagy ülnie (pl. munkahelyén);
- ha az időjárás különösen meleg.

A visszeres láb nemcsak kozmetikai probléma, nem csupán csúnya látvány, de veszélyes is lehet úgy az anyára, mint a születendő gyermekére

- mert érgyulladás vagy trombózis következhet be,
- mert rendkívüli terhet ró az anya és a gyermek keringésére is,
- nem kizárt, hogy tágabb értelemben hozzájárulhat egy esetleges koraszülés megindulásához is.

Nagyon fontos, hogy megértsük a terhesség alatti lábproblémák okát!

A fő okok:

- öröklött hajlam,
- a vér megnövekedett mennyisége,
- a vér megváltozott összetétele,
- a vér alvadékonyságának megváltozása,
- az izomtónus csökkenése,
- jelentősen megnövekedett nyomás a láb vénáiban, mely attól következik be, hogy a növekvő magzat nyomást gyakorol a medence vénáira.

Mit tegyen a kismama?

1. A terhesség alatt kerülje el az egy helyben állást, ülést.
2. Ne üljön túl alacsony székre, kerülje el, hogy éles, kemény peremű széken kelljen ülnie.
3. Sétáljon, ússzon, biciklizzen minél többet.
4. Minden olyan esetben amikor sokat kell egy helyben ülnie (pl. munkahelyen, repülőn, vonaton stb.) mozgassa lábfejét, tornáztassa lábát, álljon fel, sétálgasson kicsit, és viseljen kompressziós gyógyharisnyát.
5. Ne fürödjön forró vízben.
6. Kerülje a hosszas napozást (ekkor a láb vénái méginkább kitágulnak).
7. Meleg időben, vagy különösen megerőltető napokon hűtse lábát langyos zuhannyal, először a lábfejet, majd lassan az egész lábat alulról felfelé haladva.
8. Éjjel, vagy ha lefekszik pihenni, lábát enyhén (15–20 cm-re) polcolja alá.

9. Minden reggel vegye fel SIGVARIS kompressziós harisnyáját.

A SIGVARIS kompressziós harisnyák hatását úgy alakították ki, hogy szorító erejük a boka táján a legnagyobb, és felfelé a térdek, illetve a comb irányában fokozatosan csökken, ezáltal viselésükkor az izmok pumpáló működése hatékonyabbá válik, a vénák átmérője csökken, tehát a vénás vér áramlása felgyorsul. A trombózisveszély, a láb dagadása megszűnik.

Milyen harisnyát válasszunk?

Ha még nincsenek látható rendellenességek a lábon, elegendő úgynevezett megelőző (prevenciós) harisnyát viselni. Ezen harisnyák kompressziós értéke legalább 14–18 Hgmm legyen! Ajánlatos a harisnya hordását már a terhesség első hónapjaiban megkezdeni, és egészen a baba megszületéséig folytatni. A SIGVARIS cég DELILAH fantáziánéven forgalmazza prevenciós harisnyáit, melyeknek kompressziós értéke még a minimálisan ajánlottnál is magasabb, 20–25 Hgmm. A harisnya teljesen átlátszó, olyan, mint egy divatos üvegszálal harisnya. Valamennyi változata (félcomb-ig érő harisnya, harisnyanadrág és kismama harisnyanadrág) 6-féle méretben, 10-féle divatos színben kapható.

Ha a kismamának nem ez az első terhessége, illetve ha korábban már voltak visszérproblémái, akkor nagyobb a veszély, hogy súlyosabb visszérgondok jelentkezzenek a terhesség előrehaladtával. Ebben az esetben SIGVARIS orvosi kompressziós harisnyák közül II. kompressziójú (30–40 Hgmm szorítóerejű) combtő-ig érő harisnyát, vagy kismama harisnyanadrágot ajánlunk, mely utóbbinak állítható deréköve és kényelmes betétje van a növekvő pocak részére.

Ezen harisnyák 3-féle anyagból (természetes gumi, pamut és műsál) 12-féle standard méretben készülnek, 5–6 féle divatos színben kaphatók.

Vényre is? Igen!

Az erősebb kompressziójú SIGVARIS harisnyák élvezik az OEP támogatását. A kismama részére érebbész, sebész vagy belgyógyász szakorvos írhatja fel a gyógyharisnyát. A vénának tartalmaznia kell a SIGVARIS márkanevet, a harisnya fajtáját (térdharisnya, combtő-ig érő harisnya, harisnyanadrág stb.), a kompresszió mértékét (II) és mennyiségét (1 pár vagy db.).

Hol?

A vénák az ország számos gyógyászati segédeszközboltjában beválthatók, szinte minden megyeszékhelyen és sok más városban is.

**Bővebb információért forduljon
a SIGVARIS magyarországi képviselőéhez.
COMPRI MED Kft. 1134 Budapest, Csángó u. 8.
Tel: 06/60-301525, 06/30-493700, Fax: 129-1656**

A petefészekrák szűrővizsgálatainak költséghatékonysági vizsgálata

NICOLE URBAN, Sc.D.^{1,2,3}, CHARLES DRESCHER, M.D.^{1,3}, LAUREN CLARKE, M.S.^{2,4}, NANCY KIVIAT, M.D.^{1,2,3}

Marsha Rivkin Ovarian Cancer Research Center¹, Fred Hutchinson Cancer Research Center², University of Washington Seattle³, Western Washington University Bellingham, Washington⁴

A FORDÍTÓ BEVEZETŐJE Siklós Pál dr., Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Fővárosi Szent István Kórház, Budapest

A modern orvostudományának elsősorban az a célja, hogy a betegséget még a kialakulása előtt meg tudja előzni, vagy a betegség korai stádiumában tudja kezelni. Hatványozottan igaz ez a rosszindulatú daganatos megbetegedésekre. A petefészek rosszindulatú daganataira jellemző, hogy tünetmentesen fejlődnek ki. Mire a tünetek megjelennek és a beteg orvosi ellátásra kerül, a betegség rendszerint késői stádiumban van, s így a túlélési esélyek igen rosszak. Magyarországon évente mintegy 600 asszony hal meg petefészekrákban. Ha a betegséget korai stádiumban tudnánk kiszűrni, ez a szám a felére csökkenne. A petefészekrákkal kapcsolatban még két fontos tényező ismert. Előfordulását tekintve a 60 év feletti népességben a leggyakoribb, illetve az esetek egy részében családokban halmozottan fordul elő. A fentiek mellett le kell szögeznünk, hogy a petefészekrák a teljes női népességhez viszonyítva viszonylag ritkán előforduló megbetegedés.

Ahhoz, hogy e betegségre megfelelő szűrési eljárást tudjunk kidolgozni, a szűrések általános követelményeinek eleget kell tennünk. A módszer legyen érzékeny, specifikus, egyszerűen alkalmazható, minimális mellékhatásokkal, illetve szövőd-ménnyel járjon, és nem utolsósorban az egyén és/vagy a társadalom számára az ára elfogadható legyen (cost-benefit!). A petefészekrák vonatkozásában két módszer jön számításba: a daganatjelzők és az ultrahangvizsgálatok. A daganatjelzők

(tumormarkerek) közül legmegbízhatóbbnak a Ca 125-meghatározás bizonyult. Az ultrahangvizsgálatok közül pedig legjobb eredményeket nyújtják a szinkódolt hüvelyi ultrahangvizsgálatok. A világ gazdag, fejlett egészségügyi kultúrával rendelkező országaiban is viták folynak arról, hogy a lakosság mely rétegeit szűrjék, mivel abban egyöntetű a vélemény, hogy a lakosság egészének szűrése felesleges és megfizethetetlen. A szűrésre a postmenopausában lévő nők csoportja jön szóba, s ott is esetleg csak a fokozott kockázatú csoport kiválasztása és szűrése szükséges. A fokozott kockázatú csoport tagjait alkotják azok, akiknél a családban közvetlen, egyeneságban előfordult petefészekrákos megbetegedés, és akik emésztőszervi daganatos megbetegedésben szenvedtek. A következő kérdés, hogy milyen módszerrel történjen a szűrés, és a módszereket milyen sorrendben alkalmazzuk, illetve e módszerek alkalmazását tegyük-e függővé egymás eredményeitől. A költségekkel kapcsolatban szeretném még elmondani, hogy egy Ca 125-vizsgálat közel 4000 Ft, a hüvelyi ultrahangvizsgálat ára pedig 5–6000 Ft.

Az alábbi közlemény igen részletesen és alaposan tárgyalja a fenti megfontolásokat, és igyekszik javasolni több lehetőséget egy költséghatékony szűrési program megtervezéséhez, amelynél felesleges sebészi beavatkozások nélkül lehetne ideálisan korán felismerni, s így gyógyítani a petefészek rosszindulatú daganatos megbetegedését.

ÖSSZEFOGLALÁS A petefészekrák randomizált szűrővizsgálata igen költséges, mivel a megbetegedés viszonylag ritka és a végleges kórismézéséhez hasi műtét szükséges, amely komoly kockázattal jár és drága. Ha azonban a szűréssel csökkentjük a betegség okozta halálozást, akkor alkalmazása a lakosság körében indokolt. Fontos, hogy a szűrési módszer költsége és a halálozási arány csökkentésének eredménye arányos legyen. Egy randomizált vizsgálatban hatásos szűrési terv meghatározásához mikroszimulációs modellt kell alkal-

Address correspondence to:

Nicole Urban, Sc.D.
Fred Hutchinson Cancer Research Center MP-804
1100 Fairview Avenue North
Seattle, Washington 98109, USA
Phone (1 206) 667 4677 Fax (1 206) 667 7850
e-mail: nurban@fhcrc.org

mazni, számba véve az 50–80 éves nők szűrése során a megóvott életeket és az ezen évekre eső költséget. Az alábbi szűrési protollokat értékeltük:

- HUV hüvelyi ultrahangvizsgálat évente, mint első vonalbeli szűrés;
- E több módszeres vizsgálat, amely az emelkedett Ca 125-értéken alapul: amennyiben a Ca 125-érték 30 U/ml felett van, hüvelyi ultrahangvizsgálat évente, második vonalbeli szűrőként;
- D több módszeres vizsgálat, amely a kétszeresre emelkedett Ca 125-értéken alapul: hüvelyi ultrahangvizsgálat évente, második vonalbeli szűrőként, amennyiben a Ca 125-érték elérte a 15 U/ml-t és az előző szűréshez viszonyítva duplájára emelkedett;
- ED több módszeres vizsgálat, amely az emelkedett, illetve megkétszereződött Ca 125-értéken alapul: hüvelyi ultrahangvizsgálat évente, második vonalbeli szűrőként, akár az E, akár a D pontban leírtak esetében;
- S lépcsőzetes vizsgálat: hüvelyi ultrahangvizsgálat 3 évenként, emellett az ED pontban leírtak évente az ultrahangvizsgálatok közötti években.

A hatásos terveket úgy lehet meghatározni, ha olyan grafikon készitünk, ahol az *y tengelyen* a költség/megóvott életek, az *x tengelyen* a megóvott életek/éset adatait ábrázoljuk. Azok a hatékony tervek, amelyek alacsonyabb áron ugyanannyi vagy több megóvott életévet eredményeznek. Az olyan több módszeres vizsgálat, amely első vonalbeli szűrőként egy vagy több daganatjelzőt használ, és figyelembe veszi a daganatjelzők időbeli változásait is, költségárányos és alkalmazható egy randomizált vizsgálatban. A lépcsőzetes vizsgálat bizonyos feltételek esetén megfelelően jó, és kompromisszumot jelent a kiváló érzékenységű hüvelyi ultrahangvizsgálat és a több módszeres szűrés között. Ez azért fontos, mert hüvelyi ultrahangvizsgálat alkalmazásával 10–14 műtétenként igazolható egy daganat. A több módszeres szűrés viszont csak akkor használható, amikor a daganat már a betegség kezdetén meghatározható mennyiségű Ca 125-öt termel.

Kulcsszavak petefészekrák-szűrés, hüvelyi ultrahangvizsgálat, Ca 125, költségárány

ABSTRACT A randomized controlled trial of ovarian cancer screening is an expensive undertaking, because ovarian cancer is rare and definitive diagnosis requires abdominal surgery which has significant risks and costs. If the protocol used in a randomized controlled trial is shown to reduce mortality, it is likely to be adopted for use in the general population. It is therefore important that the protocol used be cost-effective as well as effective in reducing mortality. To identify an efficient

screening strategy to be tested in a randomized controlled trial, a microstimulation model is used to estimate the years of life saved and the costs per years of life saved attributable to various screening protocols when they are used to screen women between the ages 50 and 80. The analyses are not intended to encourage ovarian cancer screening outside the context of a randomized controlled trial, or to replace a randomized controlled trial as a means of demonstrating screening efficacy. The following screening protocols are evaluated:

- TVS Transvaginal sonography used annually as a first-line screen.
- E Multimodal strategy based on elevation of CA 125: transvaginal sonography used annually as a second-line screen only if CA 125 is elevated to 30 U/ml.
- D Multimodal strategy based on doubling of CA 125: transvaginal sonography used annually as a second-line screen only if CA 125 is elevated to 15 U/ml and doubled since the last screen.
- ED Multimodal strategy based on either elevation or doubling of CA 125: transvaginal sonography used annually as a second-line screen if CA 125 either is elevated (as in E) or has doubled since the last screen (as in D).
- S Staggered: Annual screening such that transvaginal sonography is used every 3 years (as in transvaginal sonography) and a multimodal strategy (as in ED) is used annually between the transvaginal sonograph screens.

Efficient strategies are identified by plotting each strategy where $Y = \text{cost/YLS}$ and $X = \text{YLS/case}$. The efficient strategies are those for which no other strategy exist which yields the same (or more) YLS/case at lower cost. A multimodal strategy using one or more tumor markers as a first-line screen and incorporating change over time in the marker(s) is likely to be cost-effective and suitable for testing in a randomized controlled trial. A staggered strategy performs relatively well under some conditions and might represent a compromise between annual transvaginal sonography, which has excellent sensitivity but results in 10–14 surgeries per cancer detected, and a multimodal strategy which is inherently limited by the proportion of tumors that emit CA 125 at detectable levels early in the natural history of the disease.

Key words ovarian cancer screening, transvaginal sonography, CA 125, cost-effectiveness

BEVEZETÉS A petefészekrák szűrésevel a megbetegedés halálozási aránya csökkenthető. Az ötéves túlélési arány a petefészekre korlátozódó esetekben 85%, a távoli áttéteket adó esetekben 18%, a daganatoknak azonban csak 25%-a kerül a korai stádiumban felfedezésre (1). A petefészekrák

felismerésére a nagy érzékenységű hüvelyi ultrahangvizsgálat (HUV) és számos potenciálisan érzékeny daganatjelző (Ca 125, OVX1 és M-CSF) használható. A HUV-ról 100%-os érzékenységet is leírtak (2–3), de 10–20 hasi műtét elvégzése szükséges egy rosszindulatú folyamat felfedezéséhez (4). Színes ultrahangos áramlásmérés növeli a HUV specificitását (5). A szerológiai tesztek – különösen a Ca 125 tumor antigén – szintén nagy érdeklődést és vitát váltottak ki a tudományos irodalomban. 35 U/ml vagy magasabb Ca 125-érték tapintható függelékképlet mellett 81%-os érzékenységet és 84%-os specificitást jelent (6), de az érzékenység a korai stádiumokban csak 50%-osnak bizonyult (7). A Ca 125-vizsgálat érzékenységének és specificitásának fokozására több módszert dolgoztak ki, így a több tényezős szűrést (8–9), az emelkedett érték alacsonyabb küszöbét (10–12), sorozat meghatározásokban mért emelkedett Ca 125-szintet (13). Emelkedett Ca 125-érték 5 évig fokozott kockázati tényezőt jelent, a megbetegedés a legtöbb esetben egy éven belül jelentkezik (14).

Egy jó szűrőprogramnak egészségügyi haszna döntőbb, mint egészségügyi kockázata és pénzügyi költsége. A költséghatékonyság megállapításához a szűrési programról három vonatkozásban kell adatokat értékelni, úgy mint a megóvott életévek (MÉÉ), a költségek és az életminőség. A szűrés hatása a MÉÉ-re függ a szűrőmódszer érzékenységtől és az előrejelző értékétől (prediktive value), az álpozitív sebészeti esetek halálozási kockázatától és a korai esetek jobb gyógyíthatóságától, szemben a késői stádiumokkal. *Skates és Singer* (15) postmenopausában lévő asszonyoknál mikroszimulációs modell segítségével becsülték meg az éves szűrés hatásosságát, a pozitivitás jelzője a 35 U/ml Ca 125-küszöbérték volt. Közleményük szerint e módszerrel szűrt lakosságban 3,4 életévet lehet megmenteni petefészekrákos betegenként.

Egybehangzó vélemény, hogy a fokozottan veszélyeztetett asszonyokat, akiknél nem jön szóba megelőző petefészekeltávolítás, feltétlen szűrni kell évente hüvelyi ultrahang-, Ca 125- és bimanualis vizsgálatokkal (16–18). Az *Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság* (ASCO) meghatározása szerint fokozott kockázatúak azok, akiknek a családjában egy domináns, a rák kialakulására hajlamosító génmutáció valószínűsíthető. A *Nemzeti Egészség Intézet* (NIH) (16) véleménye szerint a szűrést lehetővé kell tenni azok részére, akiknél az első fokú rokonságban petefészekrákos megbetegedés fordult elő. A szűrés jelenleg nem ajánlott az egész lakosság körében, mivel hatásossága randomizált kontrollvizsgálatban nem igazolt, és az álpozitív esetek maguk után vonják a sebészeti műtéteket a maguk kockázatával. Mivel a petefészekrák az esetek 90%-ában olyan nőknél fordul elő, akiknél nincs családi terheltség (19), és a petefészekrák megbetegedési és halálozási arányszámai az életkorral emelkedik – 70–74 év között éri el

maximumát –, a halálozási mutatók csökkentésére postmenopausában lévő asszonyok csoportjában kell meghatározni egy ellenőrzött randomizált szűrővizsgálatot. A gazdaságosság miatt a vizsgálatnak mind fokozott specificitásúnak, mind nagy érzékenységűnek kell lennie. Mivel a betegség ritka, a 10%-os pozitív prediktív érték (PPÉ) eléréséhez a specificitásnak el kell érnie a 99,7%-ot.

Egy randomizált kontrollált vizsgálat a petefészekrák-szűrés hatékonyságának vizsgálatára költséges vállalkozás, mivel a petefészekrák ritka megbetegedés, és a biztos körismézéshez hasi műtét szükséges, amely kockázatos, szövődeményektől nem mentes és drága. Az irodalomban ajánlott szűrőmódszerek magukba foglalják a hüvelyi ultrahangvizsgálatot (20), a szérum Ca 125-szintjének meghatározását a 35 U/ml feletti pozitív értékkel (15), a hüvelyi ultrahangvizsgálatot, mint második vonalbeli szűrést, amennyiben a Ca 125 szintje meghaladja a 30 U/ml-t (8), és a Ca 125-meghatározást (>35 U/ml) együttesen a hüvelyi ultrahang- és bimanualis vizsgálatokkal (21). Ez utóbbi módszert azon nők szűrésére ajánlják, akiknek a családjában petefészekrákos megbetegedés fordult elő (22). Hatékonyságát jelenleg egy 74 000, 60–74 éves nőre kiterjedő randomizált vizsgálatban tanulmányozzák (21). Nagy-Britanniában az emlőrákszűrő központokkal együttműködve vizsgálták a randomizált petefészekrák-szűrés megvalósíthatóságát a hatékonyság tükrében. Első vonalbeli szűrőként hüvelyi ultrahangvizsgálatot alkalmaztak 3 évenként (23). A 3 éves időközöket azért választották, mert ez megegyezik az angliai mammográfiás szűrés időpontjaival.

Ha egy randomizált ellenőrzött petefészekrák-szűrővizsgálat a halálozás csökkenthető, ezután már csak a költség-tényező érdekes. A szűrés hatásának elemzését az egészségügyi költségekre, amely magába foglalja a kezelést, a vizsgálatok árát és az álpozitív esetek gyakoriságát, modellezni kell (15). Az elvégzett vizsgálatok eredményeit felhasználva és felbecsülve hatását a kezelés megváltozott költségeire, amely a korai stádiumban történő felismerésből következik, a petefészekrák-szűrésnek valószínű hatásosságát és költségvonzatát különböző módokon számítottuk ki (24). A betegség korai stádiumának köszönhető kezelési költségcsökkenést a Kaplan–Meier mintaátlag és a SEER-Medicare kapcsolt file (25) adatai alapján becsültük meg. A szűrővizsgálat hatása az életminőségre legtöbb esetben ismeretlen, és az eddigi értékelési adatokba nem került be.

Jelen munkában összegezzük azokat a petefészekrák szűrővizsgálatáról megjelent és megbeszélte eredményeket, amelyek különösen lényegesek a hatékony szűrési módszer meghatározásához. Ezenkívül a szűrési tervnek egy költség-hatékonyság becslését nyújtjuk, amelyet eddig még nem vizsgáltak, de amely méltó kellő megfontolásra. A hangsúly egy mikroszimulációs modell használatán van, amellyel a

hasznos szűrési módszerek költséghatása vizsgálható. A modellt magát máshol írtuk le (24). Célunk az volt, hogy meghatározzunk egy hatásos petefészekrák-szűrő módszert egy randomizált ellenőrzött vizsgálat számára, és nem volt szándékunk egy randomizált vizsgálaton kívül ösztönözni a petefészekrák szűrését, illetve pótolni egy randomizált vizsgálattal a hathatós szűrést.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

FOGALMI VÁZ: HATÉKONYSÁG ÉS KÖLTSÉG Egy szűrővizsgálati terv akkor hatásos, ha nincs más módszer, amely kisebb költséggel hasonló eredményt adna. Költséghatásos, ha a kapott egészségügyi eredmény megéri a befektetett költséget. Az alábbi elemzés a hatékonyságot a vizsgált lakossági csoportban észlelt daganatos esetekben a megóvott életévek (MÉE) tükrében határozta meg. A költségeket – amelyben benne foglaltatik az álopozitív esetek szűrése és sebészeti ellátása is – amerikai dollárban, az 1990-es árfolyamon számoltuk. A tiszta kezelési költségmegtakarítás az esetek korábbi felismeréséből adódik. Mind a költségekben, mind a haszonban 5% ráhagyás van. A mikrogazdasági elmélet szerint vannak olyan hatékony megközelítések, amelyek szerint a megóvott életévenkénti árnövekedés együtt jár az esetenkénti megóvott életévek számával. Minden olyan módszer, amelynek MÉE-re vonatkozó költsége alatta van annak, amelyet a társadalom kíván fizetni egy életévért, költségarányosnak minősíthető. A leghatásosabb módszernek, amely hatásos és gazdaságos, jó esélye van egy ellenőrzött vizsgálatban történő alkalmazásra.

ELEMZŐ MEGKÖZELÍTÉS: MODELLEZÉS ÉS SZIMULÁCIÓ Egy valószínűségi mikroszimulációs számítógépes modell segítségével kívántuk felbecsülni az MÉE-t és költségeit a különböző szűrési módszerek szerint. A modellben egymillió 50 éves nőnek egy képzelet csoportját vizsgáltuk az 1990-es év adatai szerinti átlagos petefészekrák kockázata alapján. A szűrés vége a 80 éves életkor, az elemzés azonban a 80. év utáni életszakaszra is kiterjed. Az asszonyokat három típusba soroltuk: 1. egészséges nők, 2. nők, akiknek jóindulatú petefészekbetegsége, és 3. akiknek rosszindulatú daganata van. Feltételeztük, hogy a kezelés hiányában a rákos betegségben szenvedő asszonyokban a betegségnek fokozatosan helyi, környéki, majd távoli áttéteket adó formái fejlődnek ki, valamint azt, hogy a rosszindulatú daganat a jóindulatú betegségtől függetlenül fordul elő.

Nincs olyan adat, amelynek alapján következtethetünk a jóindulatú és rosszindulatú betegségek kapcsolatára és a betegség előrehaladásának mértékére. A modellhez szükséges egyéb feltételezések irodalmi közlemények adatain alapulnak. Ezeket máshol már részleteztük (24), itt csak tömören összegezzük. A Ca 125 átlagértékének és szórásának meghatározása minden nőben random minták alapján történt. Feltételeztük, hogy egészséges nőkben az átlagérték és annak

szórása az idők folyamán állandó, és hogy a rákos, illetve jóindulatú megbetegedésben szenvedő asszonyoknál hüvelyi ultrahangvizsgálattal adnexképlet látható. Az rosszindulatú daganatos asszonyok 50%-ában a képlet már látható a betegség I. stádiumában, míg a maradék 50%-ban a felfedezhetőség 6 hónapot is késleltethet. A jóindulatú betegségben szenvedő asszonyok 5%-ában a Ca 125-szint feltételezhetően úgy viselkedik, mintha petefészekrákosok volnának. A petefészekrákos asszonyok 95%-ában a betegség I. stádiumától kezdődően a Ca 125-szint az alapértéktől feltételezhetően exponenciálisan növekszik a betegség előrehaladásával. A petefészekrákos nőket randomizáltan csoportosítottuk a betegség észlelésénél lévő életkor és stádium szerint. Az I. stádium időtartama alapján határoztuk meg a betegség progressziójának mértékét. A modell *Skate és Singer* (15) munkásságán alapszik, kiegészítve hüvelyi ultrahang- és Ca 125-vizsgálattal. A modell magában foglalja továbbá a Ca 125-lelet pozitívitásának más kritériumok szerinti meghatározását is, és hogy ennek milyen hatása van a halálozásra, a jóindulatú daganatok előfordulására. Vizsgáltuk továbbá a klinikusok idegenkedését az ismételt diagnosztikus vizsgálatoktól a többszöri magas Ca 125-szintet mutató esetek miatt, valamint a költséghatékonyság elemzését.

A szűrési protokoll egy feltételezett népességet vizsgált, amelyben minden asszony elvállalta a részvételt valamennyi szűrésben, kivéve, ha jó- vagy rosszindulatú petefészekmegbetegedés miatt petefészeküket eltávolították. Amennyiben a részvétel a szűrővizsgálatban korai stádiumú női rák megbetegedés kórismézéséhez vezet, a rendszer a kórisme időpontjára vonatkozó új életkor- és stádiumértéket ad. Az életkor- és stádiumspecifikus túlélési görbét és a kezelési költség görbét a számítógép táblázatban tárolja, így a megóvott túlélési évekre és a megtakarított kezelési költségre lehet következtetni minden esetben, ha egy korai kórismézés előfordul. A modell kiszámítja az eredményeket, és megadja az összes megóvott túlélési évet és az összes megtakarított kezelési költséget úgy, hogy az 1990-es költségek szerinti 0–5%-ot nem veszi figyelembe. A modell megbecsüli az egyéni szűrések és a szűrő program érzékenységet, specificitását és a pozitív prediktív értéket, valamint az I. stádiumban észlelt rák megbetegedések százalékát.

A modellt fel lehet használni 3 egyedüli módozatú és 3 többes módozatú szűrési terv – amely magába foglalja a hüvelyi ultrahangvizsgálatot és/vagy a Ca 125-meghatározást – hatásának értékelésére. Az eredményeket más közleményben közzétettük (24).

A vizsgálatok teljesítményjellemzőit az 1. táblázatban összegeztük. A többes módszer magába foglalja a Ca 125 meghatározását – pozitívnak tartva a 35 U/ml küszöbérték fölötti, illetve az előző vizsgálathoz viszonyított kétszeres

1. táblázat. A korai eredmények összefoglalása

Szűrési terv	Szűréssel észlelt esetek (%) szűréssel	Szűréssel észlelt esetek (%) I. stádiumban	MÉÉ/eset	Műtétek száma/ petefészekrák	Költség/MÉÉ
CA 125 évente					
>35 U/ml	55%	37%	1,9	15,7	\$113.300
>35 U/ml vagy kétszeres	64%	53%	3,3	15,3	\$64.300
HUV évente	75%	66%	4,4	20,6	\$146.200
HUV CA 125-től függően					
>35 U/ml vagy kétszeres					
kétévente	43%	37%	1,8	5,7	\$51.500
évente	62%	51%	3,3	4,3	\$50.700
6 havonta	73%	69%	5,1	3,8	\$64.000

HUV hüvelyi ultrahang vizsgálat

emelkedést mutató értékeket – és az ezt követő hüvelyi ultrahangvizsgálatot azokban az esetekben, mikor a Ca 125 értéke pozitívnak bizonyult. Ez a megközelítés hatásosnak tűnik, mivel nincs más olyan modell, amely megóv több életévet az évekhez viszonyított alacsonyabb áron. A számítások szerint a módszert évente használva, a költségekre és az egészségügyi hatásra is vonatkoztatott, 1990-es árak szerinti 5% levonása után minden megóvott életév 50 000 amerikai dollárba kerül.

A modellszerű megközelítés előnye, hogy lehetővé teszi több szűrési módszer elemzését is. Korlátja, hogy az eredmények csak annyira elfogadhatók, amennyire a feltételezések megalapozottak. Ha a feltételezések gyakorlati szempontból megalapozottak, az előjelzés igen jó lehet. Fontosnak tartjuk, hogy a modell értékeléséhez hasonlítsuk össze az előrejelzéseket olyan programok és klinikai vizsgálatok eredményeivel, melyek a szakértők megítélésén, illetve feltételezésén alapulnak és amelyeket nem használtunk fel a modell létrehozásához. Ahogy azt az előzőekben leírtuk (24), prospektív megerősítést alkalmaztunk úgy, hogy a modellt *Jacobs és mtsai* (9) által közölt 22 000 postmenopausában lévő nő szűrés eredményeivel hasonlírtuk össze. Ezt azért tehetjük, mert az ebből a szűrővizsgálatból származó eredményeket a modell létrehozásában nem használtuk fel, így ezek alkalmasak voltak a megerősítés céljára. A modell kevesebb szűréssel észlelt daganatot és több vizsgálatok közötti időszakban felfedezett rákot eredményezett, mint ahányat a 22 000 postmenopausában lévő nőnél szűrtek ki az Egyesült Királyságban. Ez azt jelenti, hogy a modellben használt feltételezés, a Ca 125-vizsgálat tekintetében túl konzervatívnak bizonyult.

A modell használatának korai eredményei szerint a több módszeres megközelítés évente vagy 6 havonta alkalmazva eredményesebb, mint az ultrahang- vagy a Ca 125-vizsgálat önmagában. Ha a Ca 125-érték kétszeresét használjuk a pozitivitás feltételének, a Ca 125-vizsgálat körjelzésének hatá-

sossága jobb, és a gyakori szűrés potenciálisan költséghatásos. A modell alkalmazhatóságát illetően a fentiek alapján számos kérdés merül fel arra vonatkozóan, hogy azok a feltételezések, amelyekre a modellt alapoztuk, mennyire helytállóak. Ezeket az alábbiakban tárgyaljuk.

FELTÉTELEZÉSEK: EREDMÉNYEK ÉS ELLENŐRZÉSEK A gyakori szűrővizsgálat viszonylag jó teljesítménye a modellnek a betegség hosszával, illetve a betegség első stádiumának tartamával kapcsolatos feltételezésének tudható be. *Skates és Singer* (15) olyan módszert alkalmaztak, amelyben a Ca 125-tel történő petefészekrák-szűrést arra alapozták, hogy kezelés nélkül a betegség 9 hónapig a petefészkekre korlátozódik, 4,5 hónapig a kismedencére, 12 hónapig a hasban terjed, majd 3 hónappal a távoli áttétek kialakulása után halálhoz vezet. Ezeket a kiváló klinikusok véleményén alapuló feltételezéseket felhasználtuk a modellben, mivel empirikus becslések a betegség stádiumainak hosszáról nincsenek. A feltételezésekkel kapcsolatban azonban kétségek támadtak, mert a modell kevesebb valódi pozitív és több álnegatív eredményt adott, mint amennyit *Jacobs és mtsai* (9) találtak.

A betegség előrehaladási ütemének (progressziójának) ismerete egy ilyen típusú elemzésben döntően fontos, mert ez kihatással van a szűrő módszer érzékenységére, és meghatározza az optimális szűrési időközöket. Különös jelentősége van a betegség preklínikai stádiuma hosszának és az egyes asszonyok között mutatózó időtartam-különbségnek. A lappangási időszak hosszát általában a szűrési tanulmányok eredményeiből következtetik ki. Az emlőrákok lappangási ideje – az 1960. évi Amerikai Egyesült Államokban végzett szűrővizsgálat szerint – 1,7 és 3 év közé esik, standard deviáció 1,7–1,9 év (26). A petefészekrák növekedési üteméről ugyanakkor csak kevés ismeretünk van.

Miután sem a betegség egyes stádiumainak hossza, sem az az időszak, amelyet a beteg otthonán kívül tölt, nem ismert, a

betegség előrehaladásának ütemére, mi a már kiszűrt és a szűrések közötti időben kialakult rákos betegekből következettünk, felhasználva *Jacobs és mtsai* (9) által közölt, 22 000 postmenopausában lévő asszony szűrési eredményeit. Mint ahogy az a 2. táblázatban látható, az I. stádiumú megbetegedés átlagos időtartama 19 hónap, az érzékenységre ez a becslés megegyezik a szűrőprogramban leírttal. Bizonyíték hiányában, tekintettel az I. stádiumban lévő petefészekrákos betegek eltérő hosszúságú betegségére, feltételeztük, hogy a standard deviáció 4,5 hónap, amely az átlagnak megközelítően a 25%-a. Az érzékenységi elemzésben ennek kétszeresével számoltunk.

2. táblázat. Feltételezés a betegség előrehaladásának mértékéről

A betegségben töltött hónapok átlaga stádiumonként		
FIGO stádium	Korábbi feltételezés ¹	Módosított feltételezés ²
I	9	19
II	4,5	5
III	12	12
IV	3	3

¹ Skates és Singer (15)

² Módosított feltételezés, mely összhangban van *Jacobs és mtsai* (9) megfigyeléseivel

A Ca 125-szint kétszeresére történő emelkedésének használata, mint a pozitivitás kritériuma, igen jó eredményt ad, de több kérdést vet fel az egészséges nők Ca 125-szintjének feltételezett változásáról. A Ca 125-érték megduplázódása a petefészekrákról akkor nyújt megfelelően specifikus és érzékeny jelzést, ha az egészséges nők Ca 125-szintjének ingadozása nem jelentős. A 3. táblázatban láthatók *Skates és Singer* (15) eredményei, amelyekből mi az egészséges nők Ca 125-szintjét állapítottuk meg. E szerint a Ca 125 átlagértéke 12, a teljes szórás 85, amelyből az asszonyok közötti szórás 80, az egyes vizsgálati időpontok közötti, nőknél belüli szórás 5. Feltevéseink jobb alátámasztására az egészséges nők értékeit 6 havonta vizsgáltuk a *Gilda Radner Petefészekrák Szűrőprogramban, Los Angelesben dr. Beth Karlan* (4) segítségével. Az ő adatai szerint a Ca 125-értékek szórásában a nőknél belüli szórás 58%-t, míg a nők közötti szórás 42%-t tesz ki.

Jacobs és mtsai (27) eredményei szerint az egészséges nők Ca 125-értékeinek átlaga és a teljes szórása: 10 U/ml, SD 8,25. Ezek az eredmények összhangban vannak a *Prostata Tüdő Colon Ovarium (PLCO) vizsgálat* (28), amely szerint a nők 0,5%-ában mérhető 35 U/ml feletti Ca 125-szint. Ezek alapján feltételezéseinket ártértéktől – ahogy a 3. táblázatban látható – az átlagértéket 10-nek, a nőknél belüli szórást 39-nek, a teljes szórást 68-nak adtuk meg. Előzetes eredményeink szerint

3. táblázat. Feltételezések az egészséges asszonyok Ca 125 átlagértékeinek szórásáról

	Korábbi feltételezések	Módosított feltételezések
Átlag	12 ¹	10 ²
A nőknél belüli észlelt szórás	5 ¹	39 ²
A Ca 125 átlagértékének szórása	80 ¹	29 ²
Össz szórás	85 ^{1,2}	68 ¹

¹ Skates és Singer (15)

² Karlan és mtsai (4) adatai: eseteken belüli és közötti szórás 49 és 36

³ Jacobs és mtsai adatai (7), amely összhangban van a PLCO- vizsgálattal (28)

a Ca 125II használata az átlagértékeket tekintve jól egyezett a Ca 125-meghatározásokkal, a szórásokat tekintve azonban alacsonyabbnak bizonyult.

Ezen módosított számítás szerint meghatározott kétszeresödött Ca 125-érték mind a vizsgálat érzékenységet, mind specificitását tekintve valószínűbbnek tűnt, annak ellenére, hogy van néhány olyan klinikai körülmény, amely egyes nőknél a magas egyéni szórásnak köszönhetően ismételt álpozitív eredményt adott. Eredetileg azt tételeztük fel, hogy ha egy nőnél két esetben a Ca 125-érték nagyobb, mint 35 U/ml, abban az esetben nála a pozitivitás feltétele a 100 U/ml-re emelkedett érték. Ártértéktől véleményünket egy alacsonyabb pozitív küszöbértékről, és egy lépéssel közelebb kerültünk a pozitívításhoz szükséges magasabb értékekhez mind a magas, mind a növekvő álpozitív Ca 125-értékek miatt. Jelen véleményünk szerint a klinikailag emelkedett Ca 125-szint feltétele az 5 U/ml emelkedés minden álpozitív lelet után, egészen 50-ig (például, ha a határértéket 30 U/ml-ben állapítjuk meg, az első álpozitív lelet után a határértéket 35-re, a második után 40-re stb. emeljük). Hasonlóan, a Ca 125-érték megduplázódását véleményünk szerint az alapszinttel összefüggésben kell értelmezni, s ezért a szűrésnél a pozitív Ca 125-értéknek az előző szűréshez képest emelkedettnek és kétszeres értékűnek kell lennie.

A modell szerint minden egyes rosszindulatú daganat hüvelyi ultrahangvizsgálattal történő felismeréséhez 20 hasmütét szükséges, ha a HUV-ot minden nőben és nemcsak azokban végezzük el, akiknek a Ca 125-értéke pozitív. A legújabb közlemények felvetik, hogy színes Doppler áramlásvizsgálattal és/vagy morfológiai értékelési rendszerrel az egy rákos esetre eső műtétek számát 8–14-re lehet csökkenteni (5). Kombinálva egyéb feltételezéseinkben történő változásokkal, így a betegség progressziójának sebességével, a HUV jobb teljesítményéhez vezet, mint ahogy az a 4. táblázatban látható.

4. táblázat. A hüvelyi ultrahangvizsgálatnak a modell által megadott teljesítményjellemzői

	Korábbi feltételezések	Módosított feltételezések
A végzett vizsgálatok	HUV, TAU	HUV, TAU, CFI
Érzékenység	88,4%	90,8%
Specifititás	99,3%	99,5%
PPV	4,8%	8,3%
A műtétek száma észlelt esetenként	20	12

HUV: hüvelyi ultrahangvizsgálat

TAU: hasi UH, ha HUV nem eredményes vagy lehetetlen

CFI: színes Doppler-vizsgálat szükség esetén alkalmazva

PPV: pozitív prediktív érték

5. táblázat. Emelkedett (>30 U/ml) Ca 125-értéket követő hüvelyi ultrahangvizsgálatok alkalmazhatósága a stimulációs teszt szerint

	Jacobs és mtsai adatai ¹	Az eredeti modell által létrehozott adatok	Átdolgozott modell által létrehozott adatok
A szűrt nők száma	22 000	22 000	22 000
Kétéves követés			
A szűrések közötti időben felismert rákok száma	8 ²	9	7
A szűréssel észlelt rákok száma	11	8	10
Össz rákok	19	17	17
Érzékenység	58%	47%	59%
Egyéves követés			
A szűrések közötti időben felismert rákok száma	22	3	2
Érzékenység	85%	73%	83%

¹ Jacobs és mtsai (9)² 1 nő nem tért vissza hüvelyi ultrahangvizsgálatra

Módosított számításainkat Jacobs és mtsai (9) eredményeit felhasználva ellenőriztük. Előzetes és módosított eredményeinket az 5. táblázatban mutatjuk be. Mivel a megváltoztatott modell eredményei megegyeznek Jacobs és mtsai (9) eredményeivel, a 22 000 nő szűrési adataival, a továbbiakban azok prospektív megerősítésre nem szorulnak.

ALKALMAZÁS: MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEIK Az ártértékelt elképzelések beépítése után a modellt felhasználva, a következő szűrési protokollokat értékeltük:

HUV HUV-t évenkénti első vonalbeli szűrésre, színes Doppler áramlásvizsgálattal, illetve morfológiai indexszel együtt;

E Többes szűrési módszer, amely az emelkedett Ca 125-értéken alapszik: HUV évente, mint második vonalbeli szűrés, amennyiben a Ca 125-szint 30 U/ml fölé emelkedett, azzal a pozitívítási feltétellel, hogy a határértéket minden álpozitív esetben 5 U/ml értékkel többnek határoztuk meg. A Ca 125-szint határértékének emelése maximum 50 U/ml értékig történt;

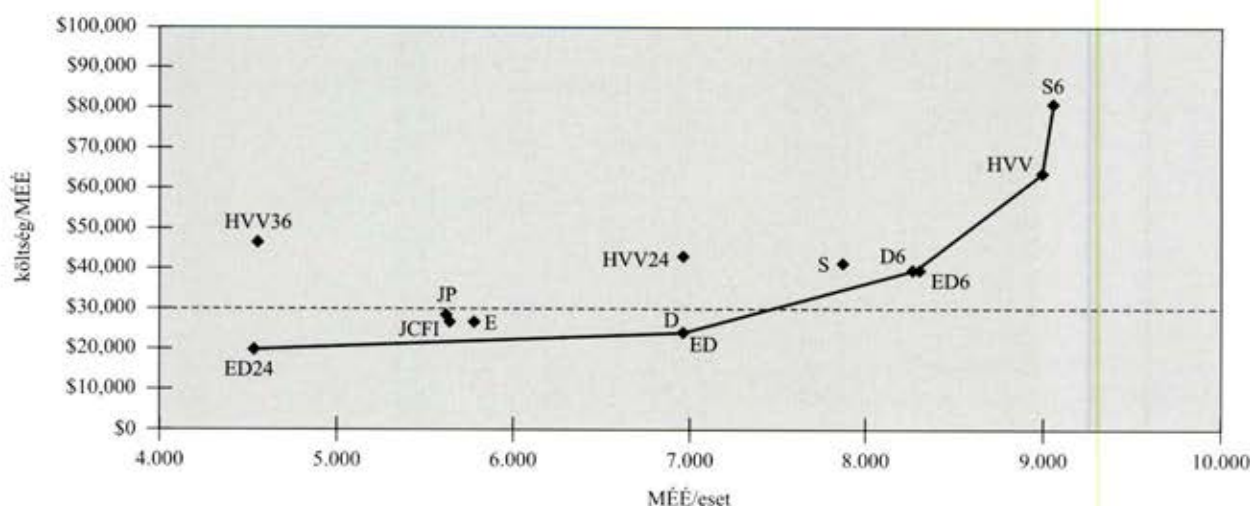
D Többes szűrési módszer, amely a Ca 125 értékének megduplázódásán alapszik: HUV évente, mint

második vonalbeli szűrés, amennyiben a Ca 125 szintje 15 U/ml-re emelkedik, és az előző szűréshez képest az értéke megkétszereződik, azzal a pozitívítási feltétellel, hogy a határértéket minden álpozitív esetben 5 U/ml értékkel többnek határoztuk meg. A Ca 125-szint határértékének emelése maximum 50 U/ml értékig történt;

ED Többes szűrési módszer, amely akár a Ca 125-érték megemelkedésén, akár megduplázódásán alapszik: HUV évente, mint második vonalbeli szűrés, amennyiben a Ca 125 értéke emelkedik (mint az E pontban) vagy megkétszereződik az előző szűréshez képest (mint a D pontban);

S Lépcsőzetes szűrési módszer: HUV 3 évente és a többes módszer (mint az ED pontban) évente a HUV között.

A lépcsőzetes szűrés hatékonyságát vizsgáltuk, mivel a lépcsőzetes szűrés jól alkalmazható az angliai helyzetben, ahol az 50 év feletti korcsoportban a mammográfiát 3 évenként végzik. Ebben a protokollban a HUV alkalmazható 3 éves időközökben (1, 4, 7 ...évek), együtt a többes módszerbe tartozó szűréssel, a közbenső években (2, 3, 5, 6, 8, 9...évek).



1. ábra. Hatásosság és költség hatékonyság a különböző módszerek szerint

HUV	hüvelyi ultrahagvizsgálat/színes Doppler
HUV24	hüvelyi ultrahagvizsgálat/színes Doppler 24 hónaponként
HUV36	hüvelyi ultrahagvizsgálat/színes Doppler 36 hónaponként
E	többes módszer: emelkedett
D	többes módszer: megduplázott
D6	többes módszer: 6 hónapra megduplázódott
ED	többes módszer: emelkedett, megduplázódott
ED6	többes módszer: emelkedett/6 hónapra megduplázódott
S	lépcsőzetes: hüvelyi ultrahagvizsgálat/Ca 125
S6	lépcsőzetes: 6 hónap
JP	Jacobs program
JCFI	Jacobs/színes Doppler

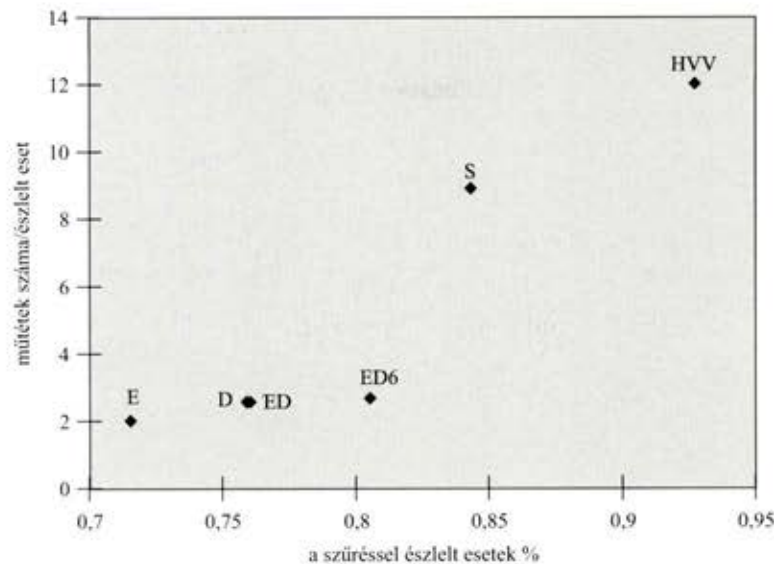
A szűrési időszakokat a különböző protokollokhoz számszerűen határoztuk meg. A hatásos módszert grafikon alapján állapítottuk meg. A grafikon *y* tengelyén az ár/MÉÉ és *x* tengelyén az MÉÉ/eset értékeit tüntettük fel.

Hatásos módszer az, amely MÉÉ/eset tekintetében hasonló vagy jobb eredményt ér el alacsonyabb áron, mint bármely más módszer. A hatásos módszereket felhasználva olyan görbe jön létre, amely MÉÉ/eset értékkel arányosan emelkedik, és amely megnövekedett költséggel jár. Ezen mikro gazdasági teória szerint a plusz megóvott évek többbe kerülnek, mint az első néhány megóvott év. A költséghatás tervezések azok, amelyek kisebb költséggel járnak a MÉÉ-ket tekintetében, mint amennyit – néhány önkényesen meghatározott összeg (30 000 dollár) – a társadalom hajlandó fizetni a megóvott életévekért.

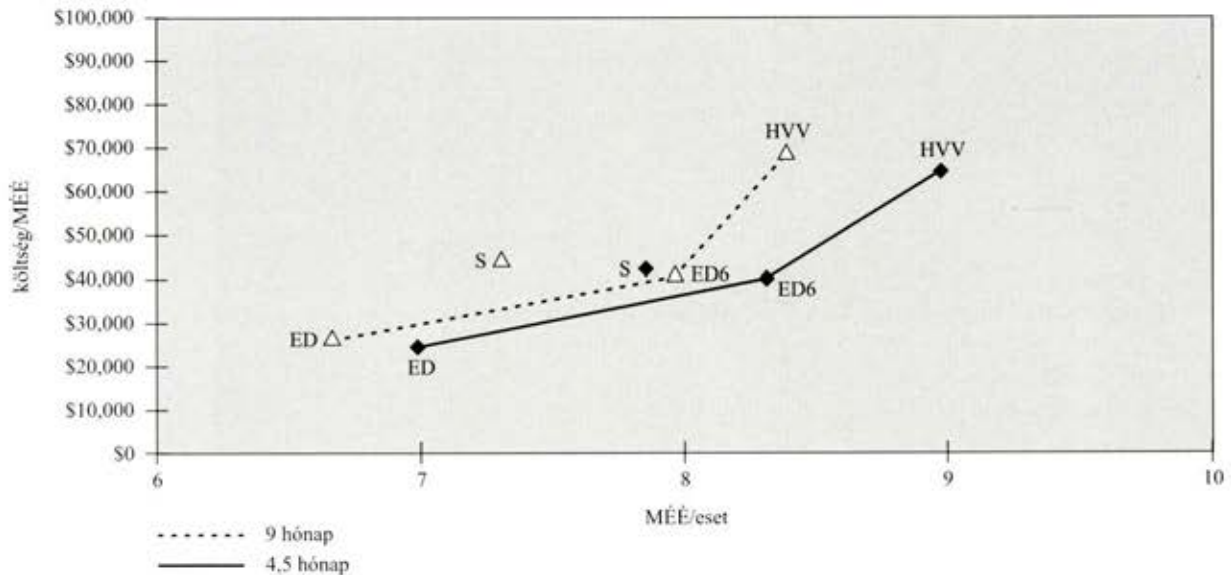
13 vizsgálat eredményei láthatók az 1. ábrán, ahol a 12 hónaptól eltérő szűrési időközöket külön számmal jelöltük. A lépcsőzetes, 6 hónapos protokollban (S6) a HUV-ot évente, első vonalbeli szűrésre használtuk, a Ca 125-meghatározást pedig a közbenső 6 havonta. Az összehasonlítás céljából a Jacobs és mtsai (9) által alkalmazott és az 5. táblázatban bemutatott eredmények is láthatók úgy, ahogyan azt ő

használta (az 1. ábrán J-vel jelölve), és úgy is, mintha a színes Doppler-áramlásvizsgálatot és/vagy a morfológiai indexet is alkalmaztuk volna annak érdekében, hogy a pozitív prediktív értéket javítani lehessen (JCFI-vel jelölve).

Az 1. ábrán látható, hogy a MÉÉ költsége emelkedik a MÉÉ/eset növekedésével arányosan, tükrözve a járulékos költségek növekedését a megóvott életévek számának növekedésével. A HUV évente történő végzése hatásos, azonban megfizethetetlenül költséges, 64 000 dollár MÉÉ-ként. A többes módszer hatásos, ha a Ca 125-érték megkétszereződést a pozitív kritériumába bevesszük, és ez költségarányosnak is tűnik: 25 000 dollár MÉÉ-ként. Ha a társadalom 40 000–42 000 dollárt szándékozik MÉÉ-ként fizetni, akkor megéri választani a 6 hónapos többes vagy az évenként végzett lépcsőzetes módszert, ezekkel 1–1,3 életévet lehet esetenként megóvni az éves többes szűrési módszerhez viszonyítva. Ez utóbbi nagyobb arányban ismeri fel a rákos betegeket (84% és 80%), azonban az eredményekhez jóval több sebészeti beavatkozás tartozik (8,9 és 2,7), mint ahogy az a 2. ábrán látható. Annak ellenére, hogy több daganatos beteget lehet kiszűrni, a lépcsőzetes módszer nem ad kedvező stádiummegoszlást: a rákos esetek 86%-át ismeri fel az 1. stádiumban, míg a ugyanezt a 6 hónapos többes szűrési módszer 89%-ban.



2. ábra. A választott módszerek teljesítménye (rövidítéseket lásd 1. ábránál)

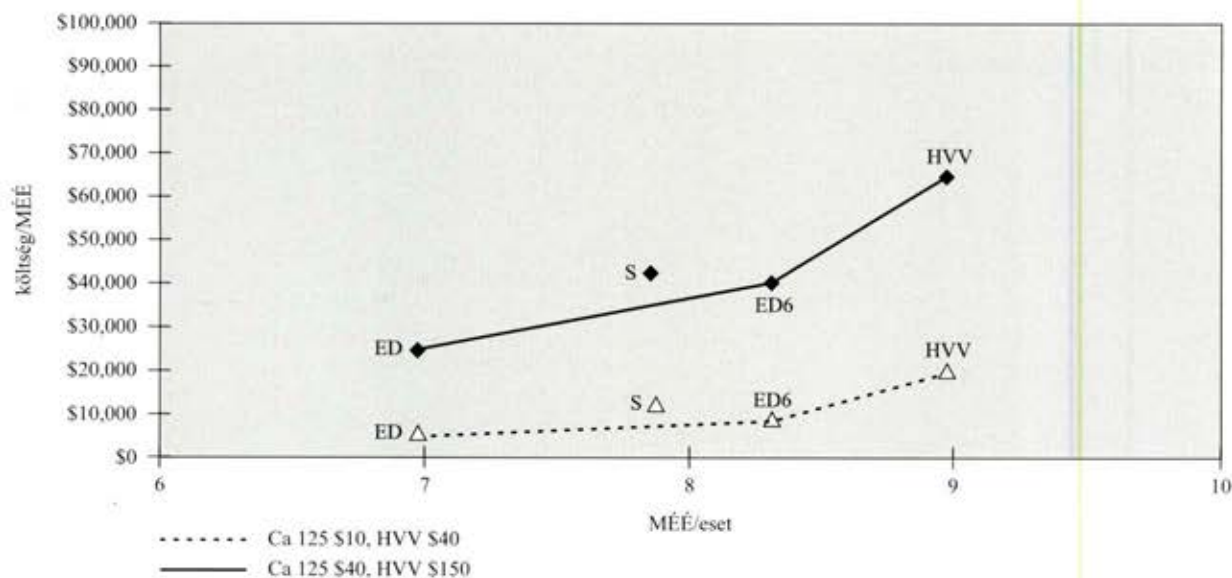


3. ábra. Érzékenységi vizsgálat: a betegség időtartama változó (rövidítéseket lásd 1. ábránál)

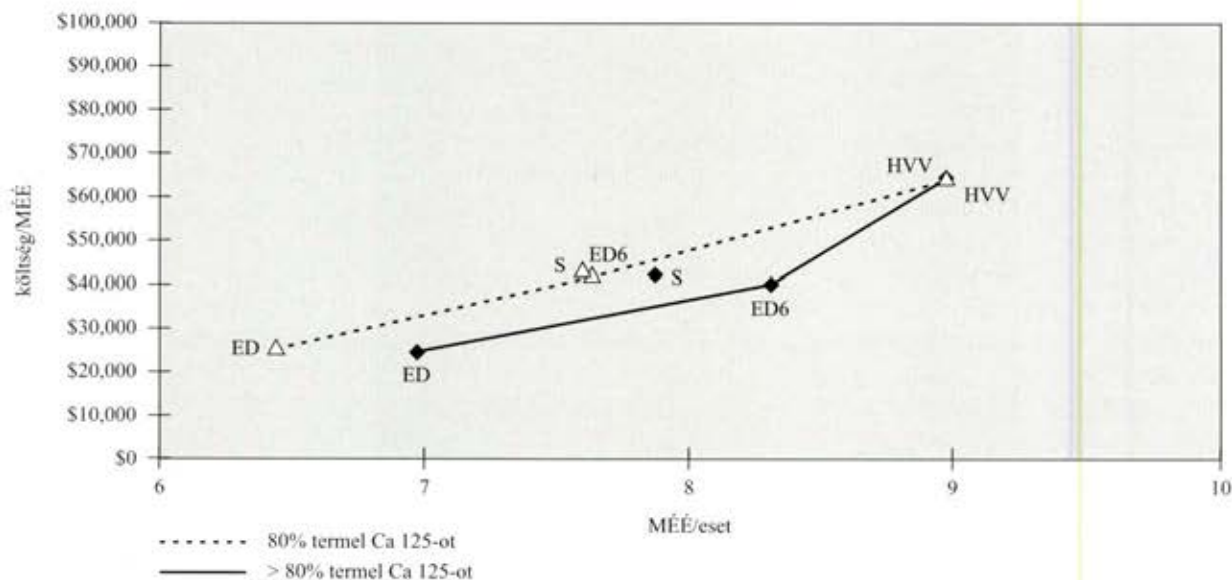
Három szenzitivitási vizsgálatot végeztünk, hogy meghatározzuk a választható feltételezések közül a legigéretesebb megközelítést. Az érzékenységi vizsgálatokat csak az eredményesnek és költség-hatékonynak tűnő módszereknél végeztük el. Az első érzékenységi vizsgálat azt a lehetőséget elemezte, miszerint a betegség I. stádiumának hossza változó, mint ahogy a referenciaesetek alapján várható: ebben az elemzésben az I. stádium hosszának standard deviációja 4,5 hónapról 9 hónapra emelkedett. Ezek az eredmények a 3. ábrán láthatók, amely azt mutatja, hogy egyetlen módszert sem lehet jól alkalmazni, ha a betegség progressziójának

mértéke nagyon változó. Ebben az esetben a HUV még kifejezettebben ellentétesen hat, mint a többes módszerek.

A második érzékenységi elemzés azt a lehetőséget vizsgálta, hogy tömegszűrés esetében a szűrés egységára kisebb lehet a gazdasági arányok miatt: ebben az elemzésben a Ca 125-vizsgálat és a HUV ára 10 és 40 dollár, szemben a 40 és 150 dollárral. Az eredmények a 4. ábrán láthatók. Valamennyi módszer ebben a forgatókönyvben költség-hatékonynak tűnik: évenkénti HUV 9 MÉÉ-t eredményez esetenként, amely 20 000 dollárba kerül megóvott életévenként.



4. ábra. Érzékenységi vizsgálat: a Ca 125 és az ultrahangvizsgálatok ára (rövidítéseket lásd 1. ábránál)



5. ábra. Érzékenységi vizsgálat: a Ca 125-öt termelő rákok százalékos megoszlása (rövidítéseket lásd 1. ábránál)

A harmadik érzékenységi elemzés azt a lehetőséget tanulmányozta, hogy kevesebb daganat termel Ca 125-öt: az elemzésben azt feltételeztük, hogy a daganatok 80%-a és nem 95%-a termel Ca 125-öt. Az eredményeket az 5. ábrán mutatjuk be. Ez a lehetőség a HUV alkalmazhatóságát nem befolyásolja, jelentősebben befolyásolja azonban a többes szűrési módszer, különösen a 6 hónapos vizsgálat hatékonyságát. Ebben az elemzésben nem lehetett különbséget kimutatni a többes szűréssel kiegészített 3 évenkénti HUV-módszer és a 6 hónapos többes szűrési módszer között.

MAGYARÁZATOK: KÖVETKEZTETÉSEK ÉS MEGBESZÉLÉS Egy több tényezős támadáspontú módszer, mint első vonalbeli

szűrés – amelybe egy vagy több daganatjelző meghatározása tartozik, és magába foglalja a marker(ek) időbeni változását is – hatásos és költséghatékony, valamint alkalmas egy randomizált ellenőrzött vizsgálatban történő tesztelésre.

Úgy tűnik, lehetséges 7 vagy 8 életévet esetenként megmenteni 24 000-től 40 000 dollár MÉÉ költséggel, 1990-es dollár árfolyamon. A többszörös módszerrel kiegészített lépcsőzetes HUV mint szűrőmódszer méltó további figyelmes vizsgálatra, minthogy bizonyos körülmények között viszonylag jó eredményeket ad, és jó kompromisszumot teremt a HUV (amely kiváló érzékenységgel, azonban felfedezett rákonként 10–14 sebészeti műtétet igényel) és a több tényezős

módszer (amelynek eredményességét gátolja, hogy a daganatok egy csoportja a betegség korai stádiumában nem termel észlelhető mennyiségű Ca 125-öt) között. A modell elemzése szerint a daganatjelzők kombinált használatának (Ca 125, OVX-1 és az M-CSF) lehetőségét érdemes tovább vizsgálni, mert ezek a megnövelik a szűrővizsgálat, mint első vonalbeli szűrés érzékenységét. Az eredmények azt mutatják, hogy azok a módszerek, amelyek kihasználják a HUV és a különböző daganatjelzők kiegészítő hatékonyságát, valamint azt a többlet előnyt, amelyet a lépcsőzetesség jelent, lennének a megfelelők egy összlakossági szűrésben.

Az előzőekben bemutatott eredményeknek több tényező szab határt. Egyrészt nem ismert, hogy a betegség korábbi stádiumban történő felismerése valóban hány életévet ment meg, ehhez egy randomizált ellenőrzött vizsgálat szükséges. A modell túlélési számítása azon a feltételezésen alapul, hogy a betegség agresszivitásának változása független a betegség kórismézéskor megállapított stádiumától: a kórismezés időpontjától számított túlélés a *SEER adatai* (24) alapján közölt stádiumspecifikus túlélési görbén alapszik. Bár mi hisszük, hogy ez a megközelítés jóval visszafogottabb MEE becsléshez vezet, mint az a gyakorlatban használt megközelítés, amely a kórismézéskor megállapított stádiumra alapozva számolja a túlélést, ennek ellenére MEE és a költség/MEE kiszámítása nagy körülmények között igényel. A munka szándéka is inkább az volt, hogy megbecsüljük a különböző módszerek viszonyított teljesítményét, és nem a petefészekrák-szűrés költséghatékonyságának kiszámítása. Másrészt, nem ismert a szűrés életminőségre gyakorolt hatása, bármilyen fontos is, mivel a szűrésen átesett asszonyok életidejük nagy részében nem állnak orvosi felügyelet alatt. Az életminőségre gyakorolt hatást a különböző módszerek általában nem tárgyalják. Harmadszor, nem tudjuk, hogy a jóindulatú petefészek-daganatok kezelésével valóban megelőzzük-e a petefészekrák kialakulását. A randomizált vizsgálatban alkalmazott módszer kiválasztásakor alaposan figyelembe kell venni a betegség előrehaladásának ütemét és a jóindulatú petefészek-daganatok lefolyását is, hogy azok miképp viszonyulnak a petefészekrák kialakulásához. Tanulmányozni kell továbbá, hogy a különféle daganatjelzők miképp viselkednek egészséges nőkben, jóindulatú petefészek-megbetegedésekben és rosszindulatú petefészek-daganatos asszonyok esetében. A jelenleg is folyó randomizált vizsgálatok és szűrőprogramok közölt eredményei reményt keltő segítséget adnak ebből a szempontból.

MEGJEGYZÉS This paper is reprinted from *OVARIAN CANCER 5*, edited by Frank Sharp, Antony Blackett, Jonathan Berek, and Robert Bast, pub. Isis Medical Media, Oxford, 1998. The study was funded by the National Institute of Health/National Cancer Institute contract N01-CN-65034-29

IRODALOM

1. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. (eds.) *SEER Cancer Statistics Review 1973-1991*. National Cancer Institute, NIH 1994; Publication No. 94: 2789.
2. DePriest PD, van Nagell JR, Gallion HH, et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic post-menopausal women. *Gynecol Oncol* 1993; 51:7-11.
3. van Nagell JR, DePriest P, Puls L et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 1991; 68(3):458-462.
4. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G. A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol, design, and early results. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:494-501.
5. Presenters in London at the International Meeting on Ovarian Cancer Screening, April 21-22, 1997.
6. Bast RC, Knauf S, Epenetos A, et al. Coordinate elevation of serum markers in ovarian cancer but not in benign disease. *Cancer* 1991; 68:1758-1763.
7. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour associated antigen: a review of the literature. *Human Reprod* 1989; 4:1-12.
8. Jacobs I, Stabile I, Bridges J, et al. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988; i:268-271.
9. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in post-menopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306:1030-1034.
10. Zwirner M, Bieglmayer CH, Klapdor R, Kreienberg R, Luthgens M. An international proficiency study with the tumor marker CA 125. *Int J Biol Markers* 1990; 5:55-60.
11. Maggino T, Sopracordevole F, Matarese M, Di Pasquale C, Tambuscio G. CA-125 serum level in the diagnosis of pelvic masses: comparison with other methods. *Eur J Gynaec Oncol* 1987; 6:590-595.
12. Westoff C, Gollub E, Patel J, Rivera H, Bast R. CA 125 levels in menopausal women. *Obstet Gynecol* 1990; 76:428-431.
13. Zurawski VR, Sjovall K, Schoenfeld DA, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase I: the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36:299-305.
14. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313:1355-1358.
15. Skates SJ, Singer DE. Quantifying the potential benefit of CA-125 screening for ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:365-380.
16. NIH consensus development panel on Ovarian Cancer: ovarian cancer screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995; 273(6):491-497.
17. Guide to clinical preventive services. U.S. Preventive Services Task Force, 2nd edition. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1996.
18. Statement of the American Society of Clinical Oncology. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14:1730-1736.
19. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128:456-466.
20. van Nagell JR, Higgins RV, Donaldson ES, et al. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer: a report of the first 1000 cases screened. *Cancer* 1990; 65:573-577.
21. Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC, Smart C. A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. *Cancer* 1993; 71:589-593.

22. Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Follow-up. NIH 1994; Consensus Statement; Apr 5-7; 12(3):1-30.
23. Parkes CA, Smith D, Wald NJ, Bourne TH. Feasibility study of a randomised trial of ovarian cancer screening among the general population. *J Med Screening* 1994; 1(Oct):209-214.
24. Urban N, Drescher C, Etzioni R, Colby C. Use of a stochastic simulation model to identify an efficient protocol for ovarian cancer screening. *Controlled Clinical Trials* 1997; 18:251-270.
25. Etzioni R, Urban N, Baker M. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. *Am J Epidemiol* 1996; 118:865-886.
26. Walter SD and Day NE. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. *Am J Epidemiol* 1983; 118:865-886.
27. personal communication, Steven Skates.
28. Presented in London at the International Meeting on Ovarian Cancer Screening, April 21-22, 1997, by Phil Prorok of the National Cancer Institute.

Az intraperitonealis kemoterápia helye a petefészekrák kezelésében

MAURIE MARKMAN, M.D.

Department of Hematology/Medical Oncology, Cleveland Clinic Cancer Center, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

A FORDÍTÓ BEVEZETŐJE Horváth Zsolt dr., Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia C és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

A cikkíró, akit áttekintő összefoglalás megírására kérnek fel, mindig azzal a dilemmával küszködik, hogy milyen mélységben ismertesse az irodalomban elérhető fontos adatokat, ugyanakkor ne vesszen el a részletek között. Markman professzor összefoglalását kiválóan tartom abból a szempontból – amint azt gyakran tapasztaltam szakmájukat széles összefüggéseiben értő szakembereknél –, hogy cikkében pontosan megőrzi ezt a kényes egyensúlyt. Bemutatja a gyakorlatban fontos problémákat, magyarázatot ad sikertelen kezelés elméleti hátterére, mindezt úgy, hogy az az olvasóban igényt támaszt a további kérdések felvetésére, további utánolvasásra.

Tekintettel az intraperitonealis kemoterápia egyértelműen pozitív hatására a primeren platinaérzékeny, kis maradék daganattömegű petefészekrákos betegek kezelésében, a figyelemnek nyilvánvalóan azokra a betegekre kell irányulnia, akik nem ezek közé tartoznak.

Hogyan lehet ezeknél a betegeknél a klinikai választ fokozni? Farmakokinetikai–farmakodinamikai szempontokat figyelembe véve elméletileg lehetséges az expozíciós időt, az alkalmazott dózist fokozni, a szisztémás mellékhatások (fibrosis, összenövések, hasi fájdalom, vastagbél-átfűródás, helyi fertőzés stb.) kivédése érdekében pedig megfelelő támogató kezelést alkalmazni. Ugyanebből a szempontból az optimális (szinergista) gyógyszer-kombináció(k) és szekvenciák megkeresése szintén lényeges. A kutatás legújabb eredményei alapján a citosztatikumokhoz kötött P-glikoprotein-ellenes antitestek, adenovírusok alkalmazása tűnik ígéretesnek. A

taxánszármazékok mellett intenzíven vizsgálják olyan új citosztatikus szerek hatékonyságát, mint a gemcitabine, az új platina-analógok (tetraplatin, organoplatinum) és a camptotecin-analógok. Mindezek klinikai bevezetéséhez további klinikai vizsgálatok szükségesek.

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt húsz évben a petefészekrák intraperitoneális kemoterápiája a farmakokinetikai elképzeléstől (alapfogolattól) a racionális kezelési gyakorlatig fejlődött olyan válogatott betegeknél, akik előrehaladott betegségben szenvednek. A jövő klinikai vizsgálatai próbálják pontosan körülhatárolni azt a betegcsoportot, amelynél ezt az egyedi (speciális) kezelést kell majd alkalmazni.

Kulcsszavak intraperitonealis kemoterápia, petefészekrák, cisplatin

ABSTRACT Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer has evolved over the past two decades from a pharmacokinetic concept into a rationale treatment strategy for a select group of women with advanced ovarian cancer. Future clinical trials will attempt to further define the patient populations where this unique treatment strategy should be considered in the management of ovarian cancer

Key words intraperitoneal chemotherapy, ovarian cancer, cisplatin

BEVEZETÉS Az elmúlt évtizedben a petefészekrákos betegek egy csoportjában a hasüri kemoterápia az érdekes farmakokinetikai elképzeléstől a racionális kezelési gyakorlatig fejlődött (1). Ebben az összefoglalóban áttekintjük a daganatellenes szerek hasüregi adagolását igazoló alapvető tényeket, beleértve a módszer gyakorlati és elméleti korlátait, majd összefoglaljuk azokat a petefészekrákos betegekről közölt klinikai adatokat, amelyek ennek a módszernek a kipróbálása során keletkeztek. Végül körvonalazzuk a hasüri kemoterápia alkalmazásának jövőbeni kutatási irányait.

AZ INTRAPERITONEALIS GYÓGYSZERADAGOLÁS ALAPJAI A hasüri kemoterápia alapvető célja az, hogy a hasüregben elhe-

Levelezési cím:

Maurie Markman, M.D.

Department of Hematology/Medical Oncology,
The Cleveland Clinic Foundation
9500 Euclid Avenue, Cleveland,
Ohio, 44195, USA
Telefon (1 216) 445 6888 Fax (1 216) 444 9464

lyezkedő daganatot nagyobb koncentrációjú és hosszabb ideig tartó gyógyszerhatásnak tegyük ki, mint az a szisztémás gyógyszeradás esetén biztonsággal lehetséges (1–2). Azoknál a szereknél, amelyeknek hatása dóziszfüggő módon fokozódik, vagy amelyeknél elméletileg feltételezhető, hogy a tartósabb gyógyszerhatás fokozott citotoxikus hatással jár, az intraperitoneális alkalmazás optimális mértékű daganatpusztító hatást okoz, és így javítja a klinikai eredményt.

AZ INTRAPERITONEÁLIS KEMOTERÁPIA ALKALMAZÁSÁNAK GYAKORLATI VONATKOZÁSAI A petefészekrák hasüregi kezelésének tervezésekor számos gyakorlati szempontot kell figyelembe venni. Ezeket a kérdéseket az 1. táblázat foglalja össze röviden.

1. táblázat. Az intraperitoneális kezeléssel kapcsolatos gyakorlati szempontok

Biztonságos és kényelmes gyógyszer-adagolási módszer igénye (átmenetileg beültetett intraperitoneális katéter)

A hasüri fertőzés veszélye

A hasüregbe közvetlenül adott gyógyszereknek különleges mellékhatása van (pl. hasi fájdalom, összenövések, amelyek bélelzáródáshoz vezethetnek)

Gondos fázis-1 vizsgálatnak kell alávetni minden olyan gyógyszer vagy gyógyszer-kombinációt, amelyet regionalisan akarunk felhasználni, hogy kiderüljenek az esetleges kifejezett helyi káros hatások. Például, míg a doxorubicin a preklinikai adatok alapján kiváló szernak látszott petefészekrák regionalis kezelésére (3), a gyakorlatban nem bizonyult olyan jónak, mert hasüri alkalmazása esetén már kis koncentrációban is súlyos hasi fájdalmakat okozott (4–5). A jelentős mennyiségű klinikai tapasztalat azt is megerősítette, hogy a betegek egy kisebb csoportja az átmenetileg behelyezett intraperitoneális katéterre annak nyílását lezáró, szoros fibrosus kötegek kialakításával reagál, így megakadályozva az intraperitoneális gyógyszeradagolást (6). Ezeknél a betegeknél a hasüri gyógyszeradagolás nem kivitelezhető kezelési lehetőség.

AZ INTRAPERITONEÁLIS GYÓGYSZERADAGOLÁS ELMÉLETI VONATKOZÁSAI A 2. táblázat a petefészekrák regionalis kezelésével kapcsolatos elméleti ellenérveket sorolja fel. Ha a hasüregbe juttatott gyógyszer adását nem korlátozzák helyi káros hatások, akkor az adag mindaddig emelhető, amíg a daganat a kapillárisokon keresztül elérő gyógyszer mennyisége megegyezik a szisztémás adagolásnál elérhető szinttel.

Például az intraperitoneálisan adagolt ciszplatin vagy carboplatin (7–8) esetében a dózislimitáló tényező a gyógyszerek szisztémás hatása (azaz az előbbinél vesekárosodás és hányás, az utóbbinál csontvelő-suppressio), ami azzal magyarázható, hogy a szisztémás folyadékterben elérhető gyógyszer kon-

2. táblázat. A hasüri kezelés elméleti megfontolásai

A szisztémás folyadékterből a kapillárisok révén kevés gyógyszer kerül be a daganatba

A regionalis gyógyszeradagolást követően a hasüregben a gyógyszer megfelelően eloszlik

Kis mennyiségű gyógyszer lép be közvetlenül a daganatszövetbe

centrációja ugyanolyan magas lehet, mint az intravenás adagolás esetén.

A hasüregi kezelés fő akadálya azonban a gyógyszer daganatszövetbe való korlátozott bejutási képessége. Ezt a tényt mind preklinikai modellvizsgálatok (9–11), mind a klinikai gyakorlat megerősítette (2, 12). Mivel a penetráció aktuális mértéke az egyes gyógyszerek és a klinikai körülmények szerint (a gyógyszer alkalmazásának ideje, a kezelési ciklusok száma) is változik, azok a betegek, akiknél a daganat mérete a 0,5–1 cm-t meghaladja, nem alkalmas alanyai ennek a kezelési módszernek.

AZ INTRAPERITONEÁLIS KEMOTERÁPIÁVAL KAPCSOLATOS KLINIKAI VIZSGÁLATOK Számos, a petefészekrákban ismeretlen hatékony daganatellenes szer hasüregi alkalmazásának biztonságát és farmakokinetikai előnyeit vizsgálták meg (3. táblázat) (2). Nem meglepő, hogy a petefészekrák hasüri kezelésében a legtöbb tapasztalat a ciszplatinnal kapcsolatosan gyűlt össze. Erről a szerről kimutatták, hogy helyi mellékhatása nem jelentős (enyhe hasi fájdalom és összenövésképzés), és a hasüregi alkalmazás 10–20-szoros farmakokinetikai előnnyel jár a szisztémás folyadékterbe történő alkalmazással szemben (7). Petefészek-daganatos betegeknél – műtétileg bizonyítottan – a teljes visz-szaféjződés aránya 20–40% a második vonalbeli kezelésként alkalmazott hasüri ciszplatinkezelés esetén (2), ugyanazokban a betegeknél, ahol ezt a klinikai állapotot nem sikerült elérni az intravenás ciszplatinkezeléssel.

3. táblázat. Egyes intraperitoneálisan adagolt gyógyszerek farmakokinetikai hatásnövekedése

Gyógyszer	A peritoneális ürben és a plazmában mérhető csúcskoncentrációk hányadosa
Ciszplatin	20
Carboplatin	18
Paclitaxel	1000
Doxorubicin	470
Methotrexate	90
5-Fluorouracil	300
Melphalan	90

A Memorial Sloan-Kettering Cancer Center kutatói (12) még pontosabban igyekeztek meghatározni azt a második vonalú kezelésként intraperitoneális cisplatinnal kezelendő betegcsoportot, akiknél ettől a módszertől előny várható. Azt találták, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a visszamaradt daganattömeg nagyon kicsi (azaz, csak mikroszkóposan kimutatható daganat, vagy a maradék terime legnagyobb átmérője nem haladja meg a 0,5–1 cm-t), a kezeléssel 35–40%-os műtétilag bizonyított teljes visszafejlődés érhető el, szemben az 5%-os teljes remisszióval azoknál a betegeknél, akiknél a maradék daganat legnagyobb átmérője az 1 cm-t meghaladta. Ugyanezek a kutatók egy második faktort is kimutattak, amelyik jelentősen befolyásolja a petefészekrákos betegeknél a második vonalú intraperitoneális cisplatinra adott kielégítő választ (major response) (12). Azoknál, akiknél a kezdeti cisplatin- (vagy carboplatin-) kezelés eredményes volt és kis mennyiségű daganat maradt vissza (lásd fenti meghatározást), 40%-os műtétilag bizonyított teljes választ találtak. Ezzel éles ellentétben, azoknál, akiknél a második vonalbeli kezelés kezdetén ugyancsak kis kezdeti daganattömeg volt, de nem mutattak igazolható választ a megelőzően szisztémásan alkalmazott platinaalapú kezelésre, a műtétilag bizonyított teljes visszafejlődés aránya kisebb 10%-nál.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy míg az intraperitoneális adagolással a hasüregben elérhető magas cisplatin-koncentráció (10–20-szor magasabb, mint a szisztémás folyadéktérben) képes a relatív rezisztencia áttörésére, addig a gyógyszer-szintek elégtelen mértékűek ahhoz, hogy érdemben befolyásolják azok betegségének lefolyását, akiknek daganata jelentős belső rezisztenciát (major inherent resistance) mutatott erre a gyógyszer-csoportra. Számos közlemény mutatta ki, hogy második vonalbeli kezelés eredményeként tartós (>4–5 év) túlélés érhető el azoknál a betegeknél, akiknek kis maradék tömegű petefészekrájuk van, és akik reagálnak az intraperitoneálisan alkalmazott cisplatinra (13–14). Mindemellett, ellenőrzött, randomizált vizsgálatok hiányában lehetetlen megállapítani, hogy ez a kedvező túlélés a kezelés direkt hatásaként jön-e létre, vagy következménye-e a kis maradék tömegű petefészekrákos betegek természetes betegség-lefolyásának.

RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT A KIS DAGANATTÖMEGŰ PETEFÉSZEKÁRÁKOK ELSŐ VONALBELI INTRAPERITONEÁLIS KEZELÉSÉNEK ELDÖNTÉSÉRE Nemrégiben tették közzé kis maradék daganattömegű, III. stádiumú betegeken az első vonalban alkalmazott hasüri és intravenás cisplatin összehasonlítását bemutató alapvizsgálat eredményeit (15). Ebben a vizsgálatban, amelybe több mint 600 beteget vontak be, a betegek vagy a hasüregbe, vagy intravenásan kaptak 100 mg/m² dózisban cisplatin. Minden beteg 600 mg/m² mennyiségben kapott intravenás cyclophosphamidot is. Az intraperitoneálisan alkalmazott cisplatin kapó nőknél a túlélés jobb volt (a medián 49, illetve 41 hónap volt, $p < 0,02$). Ráadásul, ebben a cso-

portban ritkább volt a neutropenia és a fülzúgás előfordulása. Míg a cisplatin regionalisan kapó betegeknél gyakoribb volt a hasi kellemetlenségérzés előfordulása, ez a mellékhatás általában enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a betegek túlnyomó többségében nem befolyásolta a későbbi gyógyszer-adagolást. Sajnos, ezt a vizsgálatot a '80-as évek közepén kezdték el, azelőtt, mielőtt a paclitaxelről bebizonyosodott volna, hogy az előrehaladott petefészekrák kezelésének első vonalbeli komponense (16). Emiatt ismeretlen a hasüregi cisplatinkezelés szerepe a platinát és paclitaxelt (inkább, mint a cyclophosphamid) tartalmazó protokollban. Ennek fontosságára való tekintettel, a Gynecologic Oncology Group nemrégén fejezte be az intraperitoneális cisplatin plusz intravenás paclitaxel, illetve az intravenásan adott két szer összehasonlító vizsgálatát. A vizsgálat eredményei, amelyeket megkülönböztetett érdeklődéssel várnak, a jövő évben lesznek elérhetők.

EGYÉB, A PETEFÉSZEKÁRÁK INTRAPERITONEÁLIS KEZELÉSÉBEN

JELENTŐS SZEREK A petefészekrák kezelése során számos szert vizsgáltak meg hasüregi adagolás szempontjából, így az paclitaxelt, az alfa-interferont, a gamma-interferont és az interleukin-2-t (2). Ezek a szerek a fázis-2 vizsgálatok szerint hatékonyak második vonalbeli kezelés esetén, azonban a túlélésre kifejtett hatásuk jelenleg ismeretlen. A paclitaxel hasüregi adása különös érdeklődésre tarthat számot, tekintettel petefészekrák esetén mutatott kifejezett hatékonyságára (17–18), tekintettel nagy (molekula?) méretére (amely alapvető farmakokinetikai előnyt biztosít a regionalis adagolás esetén), és tekintettel arra, hogy a preklinikai adatok szerint a mennyiségnek és az expozíciós időnek ennél a szernél meghatározó jelentősége van a hatékonyság szempontjából (19). A fázis-1 vizsgálatok ezerszeres farmakokinetikai előnyt mutattak a hasüregbe adott paclitaxel esetén (20–21). Sajnos azonban a hasüregi alkalmazást követően csupán kis mennyiség kerül a szisztémás rendszerbe (20–21). Emiatt, ha a paclitaxelt a hasüregbe adjuk, akkor ugyanezt vagy egy másik szert (pl. cisplatin vagy carboplatin) intravenásan is kell adni a megbízható szisztémás gyógyszer-mennyiség elérése érdekében.

A PETEFÉSZEKÁRÁK INTRAPERITONEÁLIS KEZELÉSÉNEK JÖVŐBELI

IRÁNYAI Annak ellenére, hogy az utóbbi évtizedben tekintélyes kutatási erőfeszítéseket fejtettek ki a hasüregi kezelés szerepének tisztázása érdekében, jelentős munkát jelent még a módszer helyének pontos meghatározása a petefészekrák gyógyításában. Az elérhető adatok világosan mutatják a módszer biztonságát és farmakokinetikailag előnyös voltát, amint azt is, hogy a hasüregi cisplatinkezelés hatékonyabb az intravenás cisplatinnál a kis maradék daganattömegű petefészekrákok első kezelésében (15). Ahogy az előbbiekből megjegyeztük, nem ismeretes, hogy az intraperitoneális cisplatin mennyiben javítja az eredményt, ha a platinaszármazékot paclitaxellel

kombináljuk. A Gynecologic Oncology Group vizsgálata vélhetően hasznos lesz a hasüregi cisplatinkezelés szerepének meghatározásában. Az elérhető adatok alapján az intraperitonealis gyógyszeradagolás a petefészekrák más klinikai formáiban is ésszerű kezelési lehetőség. Ezeket a területeket a 4. táblázatban röviden vázoltuk. Nem lehet a jól megtervezett randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok fontosságát eléggé hangsúlyozni a hasüregi kezelésekre szerepének eldöntésében, mielőtt ezt a módszert kezelési standardként fogadjuk el a klinikai vizsgálatokba nem kerülő betegek számára. Különösen érdekes kérdés a hasüregi kemoterápia szerepe a III–IV. stádiumú petefészekrákok kezelésében, amikor a kezdeti intravenás kemoterápia hatására bekövetkező, sebészileg igazolt teljes daganat-visszaféjlődést követően konszolidációs kezelésként alkalmazzuk. Ebben az esetben, ha a daganat differenciálatlan, a kiújulás esélye eléri az 50%-ot (22). Mivel ezek a betegek már reagáltak a kezdeti kemoterápiára és csupán mikroszkópikus maradék betegségük van (ha egyáltalán van rájuk), a hasüregben lokálisan elérhető magas citosztatikum-koncentráció megnövekedett sejtpusztító hatással és így jobb kezelési eredménnyel jár. Figyelmet érdemel egy, a *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerben* (23) elvégzett új, nem randomizált, fázis-2 vizsgálat, amelyben a konszolidációs hasüregi cisplatin alapú kezelést hasonlították össze ilyen kezelést nem kapott historikus kontrollcsoporttal. Az intraperitonealis kezelést kapott betegeknek szignifikánsan jobb kiújulásmentes túlélést tapasztaltak. Ebben az esetben is randomizált vizsgálatok szükségessége, amelyek megerősítik e kihívó és klinikailag fontos megfigyelést.

4. táblázat. A petefészekrák hasüri gyógyszeres kezelésével kapcsolatos jövőbeni klinikai kutatások területei

A kis maradéktömegű daganatok kezdeti kemoterápiája az összes vagy egyes szerek intraperitonealis adagolásával (pl. cisplatin és paclitaxel)

A II. stádiumú vagy differenciálatlan, I. stádiumú petefészekrákok kezdeti kemoterápiája (a hasüreg felső részében elhelyezkedő, nem kimutatható betegség jelentős kockázata)

Konszolidációs kezelés differenciálatlan, III–IV. stádiumú betegekben, negatív második betekintő hasműtét után

Kis maradék daganattömegű (csak mikroszkópikus, maximálisan 0,5–1 cm-es maximális daganatátmérő) betegségek kezelése olyan betegekben, akik előzőleg reagáltak a kezelésre

IRODALOM

- Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, De Vita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:1.
- Markman M. Intraperitoneal therapy for treatment of malignant disease principally confined to the peritoneal cavity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1993; 14:15.
- Ozols RF, Grotzinger KR, Fisher RI, Myers CE, Young RC. Kinetic characterization and response to chemotherapy in a transplantable murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979; 39:3202.
- Ozols RF, Young RC, Speyer JL, Sugarbaker PH, Green R, Jenkins J, et al. Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer. *Cancer Res* 1982; 42:4265.
- Markman M, Howell SB, Lucas WE, Pfeifle CE, Green MR. Combination of intraperitoneal chemotherapy with cisplatin, cytarabine, and doxorubicin for refractory ovarian carcinoma and other malignancies principally confined to the peritoneal cavity. *J Clin Oncol* 1984; 2:1321.
- Davidson S, Rubin SC, Markman M, Jones WB, Hakes TB, Reichman B, et al. Intraperitoneal chemotherapy: analysis of complications with an implantable subcutaneous port and catheter system. *Gynecol Oncol* 1991; 41:101.
- Howell SB, Pfeifle CE, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97:845.
- De Gregorio MW, Lum BL, Holleran WM, Wilbur BJ, Sikic BI. Preliminary observations of intraperitoneal carboplatin pharmacokinetics during a phase I study of the Northern California Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18:235.
- Los G, Mutsaers PHA, van der Vijgh WJF, Baldew GS, de Graaf PW, Mc Vie JG. Direct diffusion of cisdiamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989; 49:3380.
- Ozols RF, Locker GY, Doroshow JG, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC. Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979; 39:3209.
- West GW, Weichselbau R, Little JB. Limited penetration of methotrexate into human osteosarcoma spheroids as a proposed model for solid tumor resistance to adjuvant chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40:3665.
- Markman M, Reichman B, Hakes T, Jones W, Lewis JL Jr, Rubin S, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9:1801.
- Howe II SB, Zimm S, Markman M, Abramson IS, Cleary S, Lucas WE, et al. Long term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1607.
- Markman M, Reichman B, Hakes T, Lewis JL Jr, Jones W, Rubin S, et al. Impact on survival of surgically-defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small volume residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1479.
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335:1950.
- Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1.
- Mc Guire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK, et al. Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 1989; 111:273.
- Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, Hummel SJ, Barrett RJ. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1748.

19. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). N Engl J Med 1995; 332:1004.
20. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, Reichman B, Jones W, Lewis JL Jr, et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1992; 10:1485.
21. Francis P, Rowinsky E, Schneider J, Hakes T, Hoskins W, Markman M. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group pilot study. J Clin Oncol 1995; 13:2961.
22. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Hakes TB, Markman M, Cain JM, et al. Recurrence following negative second-look laparotomy for ovarian cancer: Analysis of risk factors. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:1094.
23. Barakat R, Almadrones L, Venkatraman E, Spriggs D. A phase II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide as consolidation therapy in patients with stage II-IV epithelial ovarian cancer following negative surgical assessment. Gynecol Oncol 1997; 64:294.

NÉHÁNY MEGJEGYZÉS A FORDÍTÁSHOZ Igyekeztem nem eltérni a Szerző által leírtaktól, azonban néhány alkalommal a magyarosság érdekében ehhez kellett folyamodnom. Ahol nem találtam igazán jó kifejezést, ott zárójelben dőlt betűvel írtam az eredeti kifejezést.

NÉHÁNY NEHEZEBBEN LEFORDÍTOTT KIFEJEZÉS:

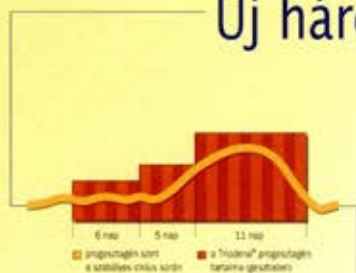
pharmacokinetic advance (farmakokinetikai előny) a szövegből az derül ki, hogy itt az IP/IV csúcskoncentrációk hányadosáról van szó;

first/second line treatment én ezt „első/második vonalú kezelés”-nek fordítottam, mivel – tudtommal – nincs megfelelő magyar megfelelője, az angol szóhasználatot vettük át a napi gyakorlatban



Lehet egy tablettá *testhezállóbb?*

Új háromfázisú, kevesebb hormonnal



Az új Triodena® közelebb jutott a természetes női ciklushoz, mint bármelyik tablettá. Kevesebb hormonnal, mégis biztosan követi a női ciklus fiziológias hullámzását. A magyarázat: az egyedülálló kombináció, ami egyesíti a gestodén, az új progesztogén értékes tulajdonságait és a háromfázisú adagolás előnyeit. Az eredmény egy nagyon megbízható tablettá: kitűnő cikluskontroll a rendkívül alacsony havi szteroidterhelés ellenére és kiváló mellékhatásprofil¹. És ami a nőknek legfontosabb: több, mint harmincezer ciklus vizsgálata bizonyítja, hogy a testsúly gyakorlatilag változatlan maradt a Triodena® szedése során².

A Triodena® nem csak tartalmában más, mint a korábbi háromfázisú tabletták: a kör alakú naptárcsomagolás megkönnyíti a Triodena® pontos használatát, így a kezdő tablettaszedők is biztonsággal alkalmazhatják. Ezentúl megelégedne Ön a második legjobb megoldással?



Triodena®
Harmóniában a női ciklussal. gestodén



Biztonságban éjjel-nappal.

További információval készséggel állunk rendelkezésére: **Schering Kft.**, 1122 Budapest, Maros u. 19-21., tel.: 224-0630, fax: 224-0640

1. Rabe T. et al.: Clinical update on triphasic gestodene. *Gynecol Endocrinol* 7 (1993) Suppl. 25-31

2. Crosignani P. G. et al.: Multicenter clinical trials on triphasic gestodene.

In: Triphasic gestodene. A new approach to oral contraception, pp. 77-89. Ed: Genazzani, Skouby, The Parthenon Publishing Group Ltd. 1992.

A medence és a hashártya mögötti terület nőgyógyász-sebészeti vonatkozásai (2)

BÖSZE PÉTER DR.*

Nőgyógyászati Onkológiai Osztály, Fővárosi Szent István Kórház, Budapest

KISMEDENCEI KÖTŐSZÖVETI RENDSZER A medencei hashártyaszák alatt egy kötőszöveti rendszer helyezkedik el, amely a medence fenéken ül, oldalt a medence falát borító bonye (az obturator és piriformis izmok izompólya, fascia parietalis pelvis), mellől a symphysis, hátul a keresztcsont határolja, felfelé hátul a hashártya mögötti térbe, mellől a hashártya és a hasfal közötti területbe folytatódik. A medencefalán az arcus tendineusnak megfelelően ered. Körülfogja a medencei szerveket, azokkal érintkező része sűrű fonatot alkot, amely a medencei szervek bonyóját (fascia visceralis pelvis) képezi (1. ábra). Helyenként kötegszerűen megvastagszik, szalagokat hoz létre, máshol az ereket, idegeket körülvevő biztosítja azok lefutását. A sűrűbb részek között rések (paraspátiumok) találhatók, amelyeket ereket nem tartalmazó, laza kötőszövet tölt ki (2. ábra). Ezek a rések könnyen összenyomhatók, és ezáltal lehetővé válik a medencei szervek, húgyhólyag, végbél és hüvely tágulása. A kötőszöveti rendszer, jóllehet egy egységet alkot, a gyakorlat szempontjából öt részre bontható: 1. A medence szerveinek bonyója, 2. a medencei szervek bonyója és a hashártya között elhelyezkedő laza kötőszövet, 3. megvastagodott kötőszöveti rostok (szalagok), 4. látszólagos rések, amelyeket laza, ereket nem tartalmazó kötőszövet tölt ki, és 5. a nyirok- és vérérhálózattal összefonódott kötőszöveti rostok.

A kismedencei kötőszöveti rendszert sokféleképpen nevezik: endopelvicus vagy intrapelvicus fascia, kötőszöveti test (con-

nective tissue body) (1), neurovascularis lemez (neurovascular plate) (2), corpus intrapelvinum (3), parametrium (4), gaine iliaque interne (5), illetve board ligament and hypogastric sheaths (6). *Anderhuber és Lichtenegger* (7) a corpus intrapelvinum kifejezést tartják alkalmasnak. Szerintük a corpus intrapelvinum a medence faláról ered az arcus tendineusnak megfelelően. Az eredési hely elől a pubocervicalis szalagig tart, hátul felfelé fordul, s a promontorium és a psoas izom szögletéig terjed.

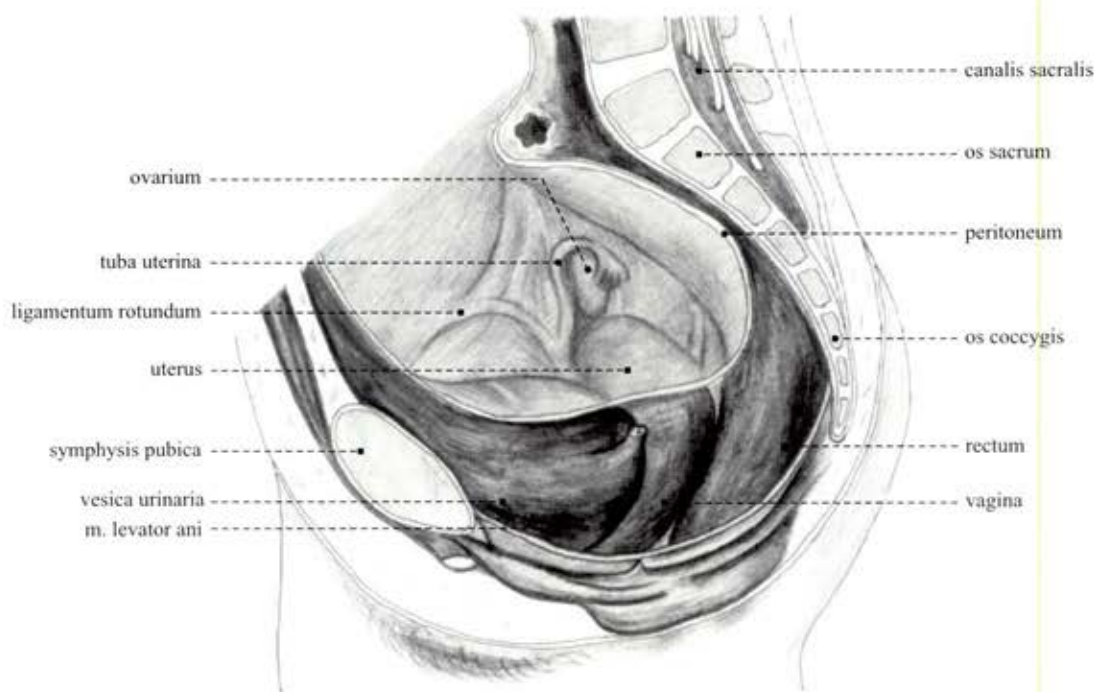
Richter és Frick (8) az egész medencei kötőszöveti rendszert három gyökérből származtatják: 1. A vénás eredet a különböző szalagokon keresztül a ligamentum cardinaléban harántul futó gyűjtőereket foglalja magában. A gyűjtőeres hálózat a ligamentum cardinalén keresztül a medence falhoz fut. Ezt nevezte *Amreich* phleboeductnak. 2. Az arteriális gyökér egy szinttel magasabbról, a hypogastrica területéről ered, és megfelel a francia irodalomban használt gaine hypogastrique-nek (9). 3. A neurovegetatív gyökér megfelel a rectal pillar keresztcsont és a végbél közötti részének (lamina neuroducens). Ezen keresztül jutnak az idegek a medencei szervekhez.

A kötőszöveti rendszer egyes részei sokszor nem élesen körülhatárolt képletek, hanem csak megvastagodások, amelyek a környezettől nehezen különíthetők el. Ez a magyarázata annak, hogy ma is sok az ellentmondás, és sokféle elnevezés használatos, amelyek az anatómiai viszonyok megértését zavarossá teszik. A gyakorlatban nem a képletek elnevezése, hanem a kötőszöveti rendszer működésének megértése szükséges. Ennek tömör lényege az, hogy a kötőszöveti rostok teljesen körülfogják, mintegy beburkolják a kismedencében található képleteket, vagyis a húgycsövet, húgyhólyagot, a húgyvezeteket, a hüvelyt, a méhnyakat és a végbelet, valamint az ereket és idegeket, azokat elválasztják, védik és rögzítik. Más szóval a kötőszövet mindenütt jelen van, ahol képletek találhatók. A képletek közötti réseket pedig nagyon lazán tölti

* Az ábrákat Szabó Éva rajzolta. Egy részük a Sobotta: Az ember anatómiájának atlaszában lévő ábrák alapján, azok módosításával készültek. Az ábrák teljesen új rajzok.

Levelezési cím:

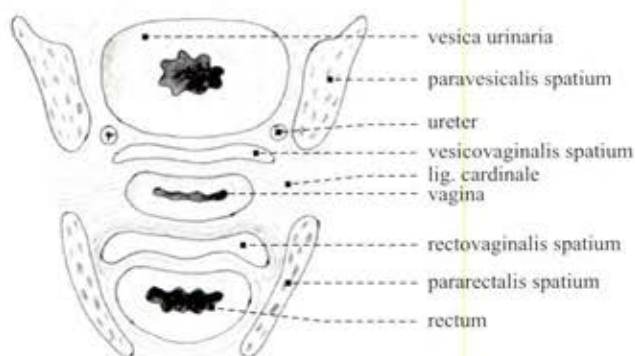
Prof. Dr. Bösze Péter
Nőgyógyászati Onkológiai Osztály
Fővárosi Szent István Kórház
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon (36 1) 275 2172 Fax (36 1) 275 2172
E-mail: bosze@mail.mta.hu



1. ábra. A medencei kötőszöveti rendszer a hashártya alatt a medencefal és -fenék közötti területet tölti ki. Elöl a symphysis, hátul a keresztcsont, oldalt a medence fenekét és falát borító bőnye határolja. Felfelé a hashártya mögötti, illetve előtti területbe folytatódik. Ez a kötőszöveti rendszer a medencei szerveket beburkolja. Az ábrán jól látható a medence szerveinek hashártya alatti elhelyezkedése, és azok kötőszövetes burkolata. A szerveket borító kötőszöveti rostok a szervek oldalán összetapadnak, és mintegy lemezt képeznek, amely a keresztcsont és a diaphragma urogenitale között feszül ki, és szorosan összetapad a végbél- és húgyúti izom bonyájával

ki. Műtéti szempontból azonban fontos, hogy egyes részeit pontosabban körülhatároljuk, mert csak így érthető meg és csak így végezhető a medencében műtétek. A leírásában utalunk a különböző elnevezésekre.

A MEDENCE SZERVEINEK BÖNYÉJE (FASCIA VISCERALIS PELVIS) A kismedencei szervek bonyéja a kötőszöveti rendszernek a medencei szerveket körülfogó sűrű fonata. A bonye teljesen körülveszi és védi a hüvelyt, a méhet, a hólyagot, a húgycsövet és a végbélet. Az egyes szervek izomrostjai sokszor összefonódnak a bonyéval. Mások a különböző szerveket borító bonye tapad össze, és sővényeket (septum) hoz létre. A sővények a szervek védelme mellett, azok rögzítésében is részt vesznek, és gátat képeznek kóros folyamatok (fertőzés, daganatos megbetegedés) terjedésében. A medencei szervek bonyéja a szervek oldalán egymással szorosan összefonódik, mintegy lemezt képez, amely a diaphragma urogenitale és a keresztcsont között feszül ki, alul teljesen összekapaszkodik a végbél- és húgyúti izom pályájával (3., 4. ábra), és a medencei szerveket elválasztja a medence falától. Ha a medence falát megtisztítjuk a vér- és nyirokerektől, valamint az azokat körülvevő kötőszövettől, és eltávolítjuk a kismedencében lévő laza kötőszöveti rostokat, látható, hogy a kismedencei szervek oldalát borító lemez és a végbél- és húgyúti izom hegyes szögben találkozik, és egy árkot fog közre (4., 15. ábra).



2. ábra. A medencei szervek között és mellett laza kötőszövettel kitöltött, ereket nem tartalmazó részek (spatiumok) találhatók, amelyek könnyen összenyomódnak, és ezáltal lehetővé teszik a medencei szervek működését

SÖVÉNYEK

HÓLYAG-HÜVELY SÖVÉNY (SEPTUM VESICOVAGINALE) A hólyag-hüvely sővényre vonatkozó irodalom nagyon ellentmondásos. Vannak, akik a létezését is kétségbe vonják. Mások szerint a hüvely és a hólyag bonyójának összetapadásából keletkezik, és a hólyag-hüvely rés hátsó falát képezi. Semmi szín alatt nem olyan kifejezett, mint a végbél-hüvely sővény. A gyakorlatban tulajdonképpen a mellső hüvelyfal külső

részének (hüvely bonyéja) megvastagodása, amely tulajdonképpen a pubocervicalis szalagnak a hólyag alatti része (5. ábra).

HÜVELY FELETTI SÖVÉNY (SEPTUM SUPRAVAGINALE) A hólyag és a hüvely-méhnyak kötőszöveti burkának összetapadásából alakul ki. Egyénenként nagyon változó vastagságú, általában vékony sővény, amely sokszor nehezen található meg. A hólyag-hüvely rés tetejét képezi. Elválasztja a hólyag-hüvely és a hólyag-méhnyak réseket (5. ábra). Ha a sővényt átvágjuk, a két rés egységessé válik. A hüvely feletti sővényt vesicocervicalis szalagnak is nevezik.

VÉGBÉL-HÜVELY SÖVÉNY (SEPTUM RECTOVAGINALE) A végbél és a hüvely bonyójának összetapadásából keletkezik, a hüvely hátsó falának izmaival összefonódik, azoktól azonban könnyen elválasztható. A végbél-hüvely rés mellső falát képezi, a Douglas-üregtől a gátig terjed, és azt rögzíti (5., 6. ábra). Nagysága, vastagsága és erőssége egyénenként nagyon különbözik. Szövettanilag túlnyomórészt kollagén, kisebb részt elasztikus kötőszöveti rostokból és simaizomrostokból épül fel. Részletesen Milley és Nichols (11) tanulmányozták, és megállapították, hogy már a 14 hetes embrióban megtalálható. Véleményük szerint a sővénynek fontos szerepe van a gát tartásában.

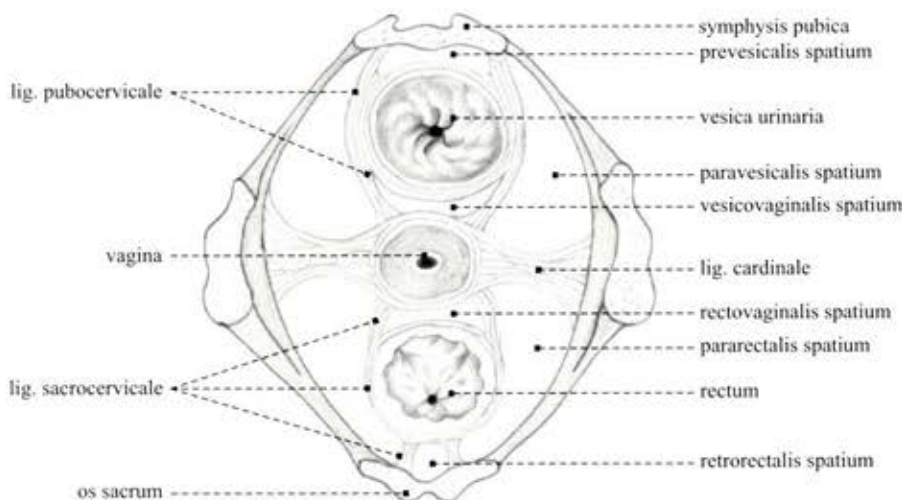
Tobin és Benjamin (12) a Denonvilliers-fascia mellső rétegének tekintették. Mások úgy vélik, hogy a sővényen belül egy vékony, hártyaszerű, kötőszöveti szaporulat van, és ez Denonvilliers-fascia, amely a hátsó hüvelyfal alsó felszínéhez tapad. A Denonvilliers-fascia a Douglas-üregtől a gátig terjed, és részt vesz a gát rögzítésében.

A KISMEDENCEI LAZA KÖTŐSZÖVET Ez a laza kötőszöveti rendszer a medencei szervek bonyéja és a medence fali izmok

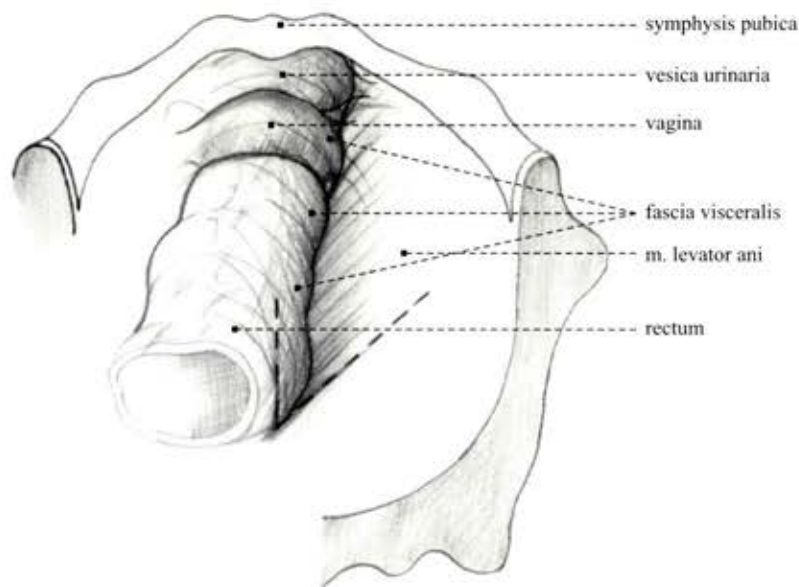
izompólya, a medence fenék és a hashártya között helyezkedik el. Alapvetően a medence hashártya alatti területének képletei között terül szét, a réseket tölti ki (2. ábra). Lazaságánál fogva benne a medence gyulladásos megbetegedései gyorsan tovaterjednek. A kismedencei kötőszöveti rendszer a hashártya mögötti kötőszöveti rendszer folytatása (1. ábra), amely felfelé a vesék körüli laza kötőszövetig terjed, lefelé pedig összeköttetésben van a nagy és kis ülőcsonti nyíláson keresztül a farizomzattal, az obturator és a combcsatornán keresztül pedig a comb felső részével.

SZALAGOK A medence szalagjai sokszor nem valódi szalagok, hanem a medencei szerveket borító kötőszöveti tok folytatása, amely a szervektől a medence falához megy. Jóllehet, az egyes szalagok egyenként nem kifejezetten erősek, együttesen egy rögzítőrendszert alakítanak ki. A szalagok a medencei szerveket fogják közre, elől a symphysis hátsó felszínéhez, oldalt a medencefalhoz és hátra a kereszt- és farkcsontozathoz tapadnak, alul pedig a végbélemelő izom izompólyájával, illetve a diaphragma urogenitálissal kapaszkodnak össze, azokon nyugszanak (3. ábra).

PUBOCERVICALIS SZALAG A pubocervicalis szalag a ligamentum cardinale alsó szélétől és a méhnyak melletti szövetektől ered, a hólyag bonyójával elválaszthatatlanul összekapaszkodva a medence közepén fut előre a symphysis alá, és egyesül a diaphragma urogenitálissal. Kétoldalt a hólyag melletti része az arcus tendineuson tapad (7. ábra), és ezáltal elválasztja a hólyag előtti rést (cavum Retzii) a hólyag melletti üregektől. A húgyhólyagot a szalag támasztja alá és függeszti a medence falához. A diaphragma urogenitálissal a hólyagig tartó részét pubovesicalis szalagnak, a hólyagtól a méhnyak körüli szövetekig terjedő részét pedig vesicocervicalis szalagnak is nevezik. Használatos még a fascia pubocervicalis, fascia pubovesicocervicalis, vesicopelvic ligament, hólyagsővény



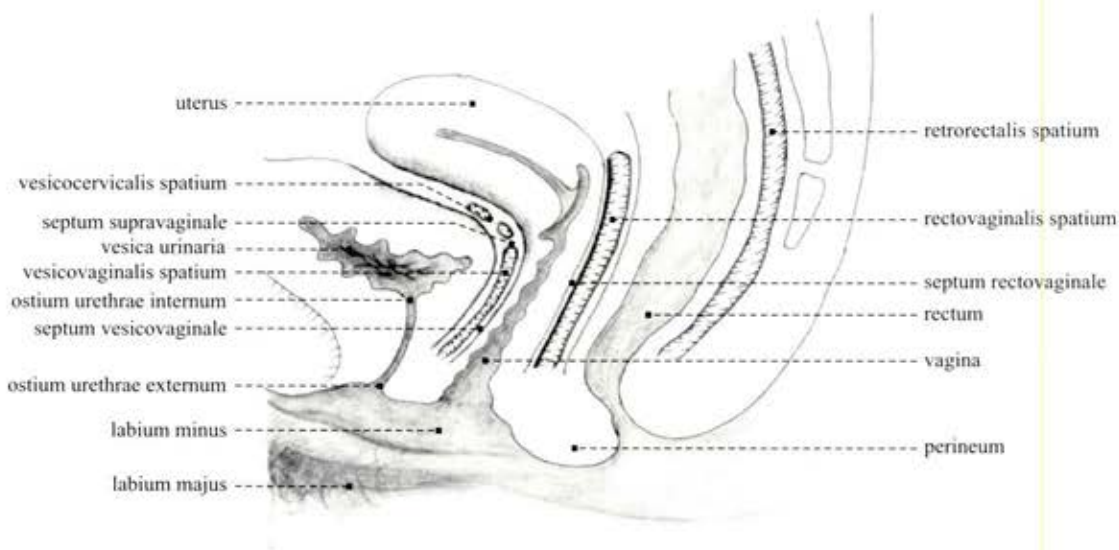
3. ábra. A medence kötőszöveti rendszerének átmetszeti, sematikus képe



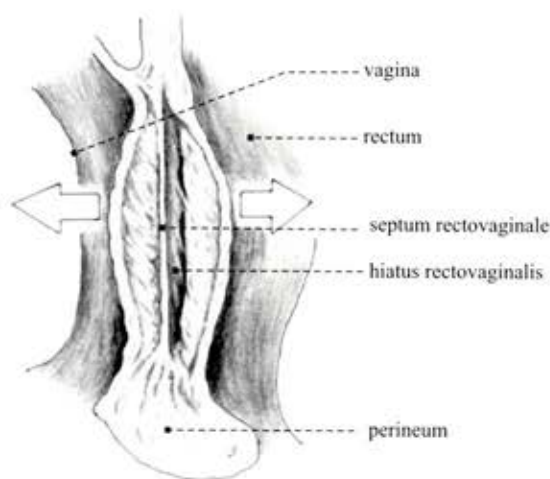
4. ábra. A teljesen letisztított végbélemelő izom és a szerveket borító bonye, amely szinte egy lemezt képez és a végbélemelő izommal egy árkot fog közre

(bladder septa, ascending bladder septa), fascia/szalag vesico-vaginalis megjelölés is. A szalagnak a húgycsőhöz futó része megvastagodott, és szinte szármyszerűen rögzíti a húgycsövet a fehér vonalhoz. Raz (13) ezt a megvastagodást urethropelvic ligamentumnak nevezi. A gyakorlatban nehéz ezt a szalagot a medencei szervek bonyójának mellső részétől elkülöníteni, azzal tulajdonképpen egy egységet képez. Műtéti szempontból ennek nincs is jelentősége, csak azt kell tudni, hogy a hólyag két oldalától erős kötőszövetes lemez halad a symphysis hátsó alsó részéhez, a diaphragma urogenitalehoz, és oldalt az arcus tendineushoz, amely rögzíti a húgyhólyagot, és, amely a hólyag előtti rés oldalát képezi.

PUBOURETHRALIS SZALAG A húgycsövet a symphysis mellső és hátsó felszínéről eredő, „U” alakú szalag fogja teljesen körül (8. ábra). Ez a pubourethralis szalag, amelynek Nichols (14) hátsó, középső és mellső részét különíti el. Raz (13) szerint a szalag a symphysis alsó felszínéről (ligamentum arcuatum pubis, ligamentum transversum perinei) ered, és a húgycsövet két részre osztja: a hasüregi és a külső húgycsőszakaszra. Véleménye szerint az előbbinek akaratunktól független, az utóbbinak az akaratunktól függő vizelettartásban van szerepe. Milley és Nichols (11) vizsgálatai szerint a pubourethralis szalag mellső és hátsó része a diaphragma urogenitale alsó és felső bonyójának folytatása, megvastagodása, a középső rész



5. ábra. A medence szervei közötti sővények

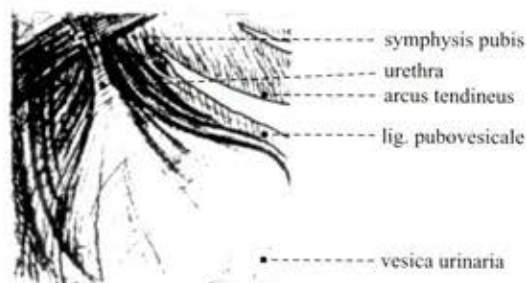


6. ábra. A végbél–hüvely sövény, amely a Douglas-üregtől indul és beleszármazik a gátha, azt rögzíti

pedig a két bonye egyesüléséből ered. A pubourethralis szalag a pubocervicalis szalag mellső rostjaival is szorosan összefonódik. A szalagok az obturator internus és levator ani izom összehúzódásakor (hasprés fokozódásakor) megfeszülnek és szűkítik a húgycsővet.

VESICOUTERIN SZALAG (BLADDER PILLAR, HÓLYAGOSZLOP) Kétoldalt a hólyag alsó széléből ered és ligamentum cardinalénak közvetlenül a méhnyak melletti részéhez tapad. Sem a hüvellyel, sem a méhnyakkal közvetlenül nem érintkezik, azoktól egy ereket nem tartalmazó, laza kötőszövettel kitöltött rés választja el (10. ábra). Ennek alapján helyesebb lenne vesicocardinalis szalagnak (ligamentum vesicocardinale) nevezni.

A gyakorlatban a vesicouterin szalag sem tekinthető valódi szalagnak. A benne futó erek körül elhelyezkedő kötőszöveti megvastagodás, amely elválaszthatatlanul összetapad a hólyagot beburkoló kötőszöveti tokkal, annak a ligamentum



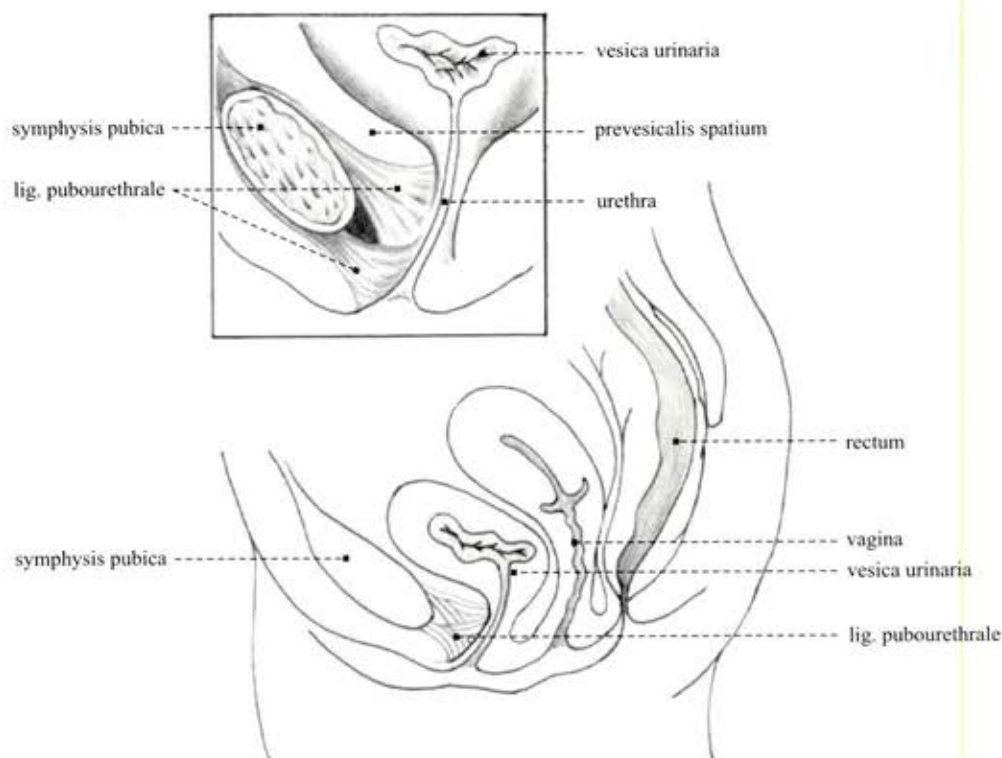
7. ábra. A pubocervicalis szalag húgyhólyag melletti, felső rostjai (pubovesicalis szalag) az arcus tendineuson tapadnak. Ez választja el a hólyag előtti rést (cavum Retzii) a hólyag melletti üregektől. Az ábra jobb oldalán a pubovesicalis szalag felső rostjai az arcus tendineustól elválasztva láthatók

cardinaléhoz futó megvastagodása. Külön szalagként való tárgyalása műtéti szempontból mégis indokolt, mert benne egy alagutat képezve (ureter tunnel, uretersatoma) a húgyvezeték halad keresztül. A húgyvezeték, amely a szalagot egy mellső és hátsó részre osztja, a csatornában csak lazán kötődik a szalaghoz, közte és a szalag között laza, kötőszövettel kitöltött nagyon vékony rés van, amelyben erek nincsenek. A mellső rész az alagútba vezetett eszköz felett kettévágható, és így a húgyvezeték teljesen látótérbe hozható (9., 10. ábra). A húgyvezeték azonban a hátsó részhez is rögzített. Ha a húgyvezeték fel akarjuk szabadítani vagy a rögzítő kötőszöveti rostokat vágjuk át, vagy a vesicouterin szalag hátsó részét.

A vesicouterin szalag kötőszöveti rostokból és kevés zsírszövetből áll, amelyben kiterjedt gyűjtőeres fonat van. A gyűjtőeres hálózat a hólyagtól és a húgyvezetéktől jövő visszereket tartalmazza. A gyűjtőerek között a méh, valamint az alsó és felső hólyag ütőereinek vékony ágai és idegrostok is találhatóak. Az arteria vesicalis inferior törzse a szalag legalsó részében fut.

LIGAMENTUM CARDINALE A méhnyak és a hüvely oldala, valamint az oldalsó medencefal között egy sűrű érfonat feszül ki, amely az arteria és vena iliaca interna (hypogastrica) rendszeréhez tartozó kis ereket tartalmazza, és amely hátra, a végbél felé is terjed. Az erek mellett idegek és nyirokerek találhatóak. Az érfonatot a nyirokerekkel és idegekkel együtt laza kötőszövet szövi át, amely a hüvely és a méhnyak mellett sokkal sűrűbb, mint a medencefalnál. A kötőszöveti rostok nagyjából párhuzamosan futnak a gyűjtőerekkel. Köztük, a vénák falával szorosan összekapaszkodott, simaizomrostok is találhatóak. A kötőszöveti és simaizomrostok hálószerűen helyezkednek el, húzó hatásra megnyúlnak, illetve megvastagodnak. Az érfonatot az idegekkel, nyirokerekkel és a kötőszöveti simaizomrostokkal együtt képezi a ligamentum cardinale, amelyet *Mackenrodt*-szalagnak (15), ritkábban *Bonney*-féle sustentaculumnak (16), transverse/lateral cervical ligamentnek, lateralis parametriumnak is neveznek. A ligamentum cardinale nem kelti valódi szalag benyomását, nyugalmi állapotban alig tapintható, szalagszerűvé húzó hatásra válik. A ligamentum cardinale a szó szövegtani értelmében sem valódi szalag. Tulajdonképpen megfelel az előbbieken leírt nyirok-vérér fonatok középső, a medencefaltól a medencei szervekhez futó részének. A nyirok-vérér fonatoknak ez a legsűrűbb, legkeményebb és legrögzítettebb része, és ezáltal elkülönül a többtől.

A ligamentum cardinale a medencefalon legyezőszerűen szétterülve ered, innen a medence közepén csaknem vízszintesen fut a hüvely felső és a méhnyak alsó széléhez (11., 15. ábra). A fonat előre a hólyaghoz, hátra a végbélhez és lefelé a hüvelyhez is terjed, és szorosan összefonódik a szerveket borító

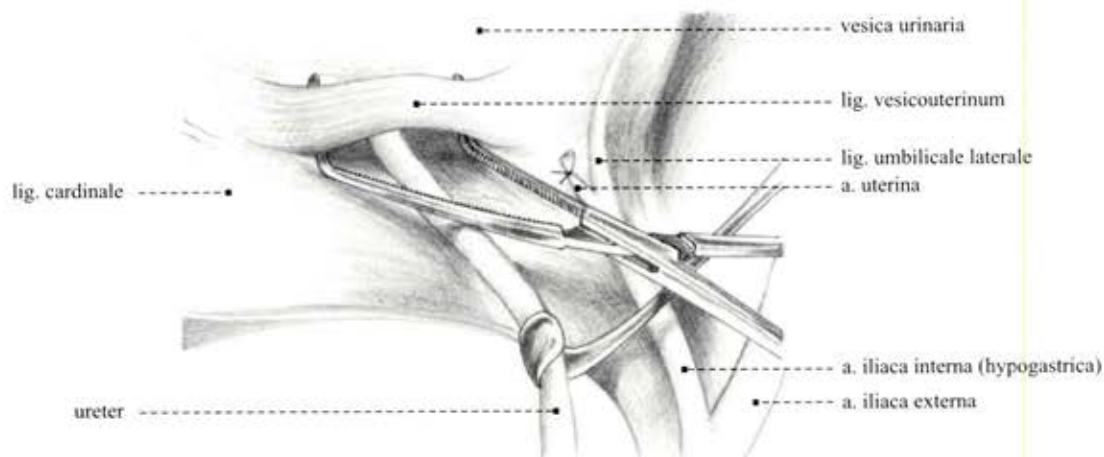


8. ábra. A pubourethralis szalag. A szalag leírásával kapcsolatban sok az ellentmondás, látható azonban, hogy a húgycsővet a symphysis mellső és hátsó felszínéhez rögzíti

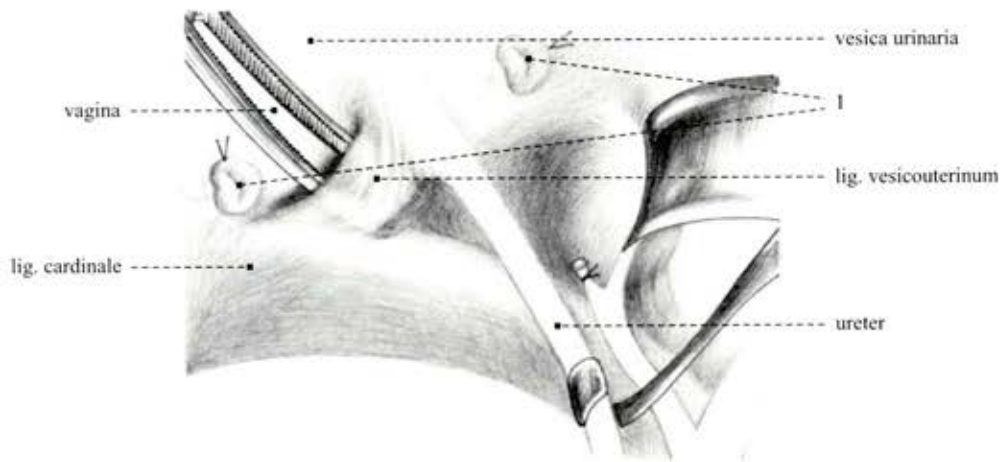
bőnyével, illetve azok részét képezi. A méh–hüvely melletti részét uterovaginal pillar (parametrium–paracolpium), a hólyag melletti paracysticum, a végbél melletti pedig paraproctiumnak is emlegetik. Ilyen értelemben a ligamentum cardinale gyakorlatilag megegyezik a parametriummal.

A méhnyak és a parametrium között a határ, amelyet határozónának (boundary zone) neveznek, nem éles. Benne az

arteria és vena uterina ágai haladnak. A medencefalán az arteria iliaca interna területén tapad, illetve túlnyomórészt annak ágai képezik. Mellette és kissé felette fut az arteria umbilicalis (obliterans), amely egy vékony kötőszöveti lemezzel kapcsolódik hozzá. A méh mellett a húgyvezeték halad el közvetlenül felette. Az arteria uterina a szalag felső szélében található, amely sokkal lazább, nyirok- és zsírszövetben gazdagabb. Benne izom- és kötőszöveti rostok alig láthatók,



9. ábra. A ligamentum vesiciuterinum. Látható, hogy a szalag a húgyhólyag felső szélétől a ligamentum cardinaléhoz halad és a húgyvezeték átjárja. Az ureter előtti mellső lemez, a fogó felett elemelve látható



10. ábra. A vesicouterin szalag hátsó lemeze. A mellő lemez átvágva, és lekötött csontjai „1”-gyel jelölve.

A hátsó lemezt a vesicouterin szalag és a méhnyak közötti, laza kötőszövettel kitöltött, ér nélküli részbe vezetett eszköz emeli ki

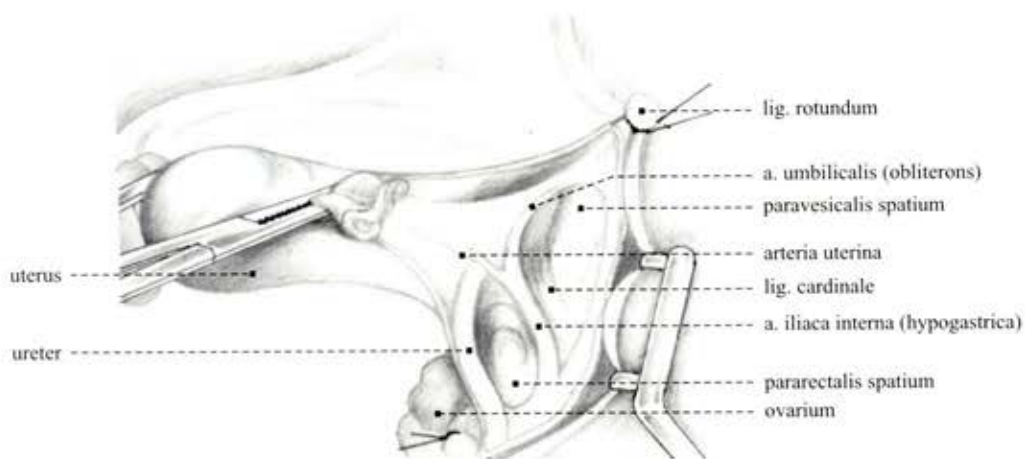
idegszálak viszont nagy számban figyelhetők meg. A felső rész az alsó, tömöttebb, keményebb részből, amelyet alapvetően a vena hypogastrica ágai képeznek, könnyen elmozdítható. A ligamentum cardinale a hólyag és a végbél melletti üregeket választja el, átvágása után a két üreg egységes lesz.

KEREK MÉHSZALAG (LIGAMENTUM TERES UTERI, LIGAMENTUM ROTUNDUM) A méh sarkának, közvetlenül a méhkürt előtti részéről ered. A petefészekszalag (ligamentum ovarii proprium) folytatásaként, oldalt és előrehalad, miközben megemeli a széles méhszalag mellő lemezét (12. ábra). A lágyékcsontra belső nyílásán belép a csatornába, és a külső nyíláson kilépve a nagyajakba sugárzik. A kerek méhszalag a gubernaculum testis ébrényi maradványa. Szerepe van a méh előrehajlott helyzetének biztosításában.

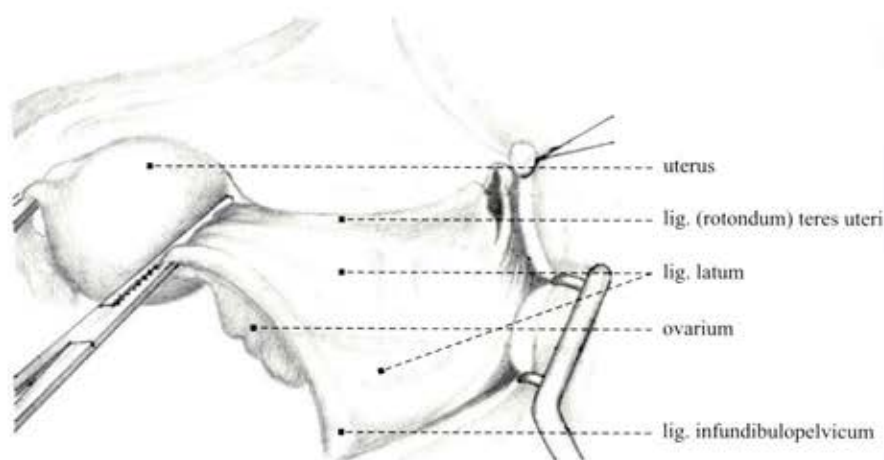
SACROUTERIN SZALAG (LIGAMENTUM SACROUTERINUM) A sacrouterin szalag a belső méhszál magasságában a méhnyak külső, oldalsó

szélével és a hüvelyboltozattal kapaszkodik össze. Rostjai elválaszthatatlanul összefonódnak a ligamentum cardinale méhnyak és hüvely melletti rostjaival. A sacrouterin szalag ív alakban megy hátra a keresztcsont felé, amellyel azonban közvetlenül nem érintkezik; a sacrouterin szalag elnevezés, tehát nem helyes. A két oldalt, ív alakban kifeszülő szalagok megemelik a hashártyát és a Douglas-üreg oldalát képezik (13. ábra). Ez a feszülés azonban csak lehetséges, és csak akkor válik láthatóvá, ha a méhet megemeljük és megfeszítjük (20). Nyugalmi helyzetben a méh és végbél összefekszik, a sacrouterin szalag gyakorlatilag nem látszik. Mindkét oldalt szorosan összekapaszkodik a végbéllel, azt körülfogja azáltal, hogy a két szalag a végbél alatt összetapad. A végbélhez tapadó része nagyon vékony (14. ábra).

Szövettanilag simaizom- és kötőszöveti rostokból épül fel, amelyben erek, sympathicus és parasympathicus idegrostok és nyirokerek vannak. A méhnyak felé eső részében erekben és



11. ábra. A ligamentum cardinale



12. ábra. A kerek és a széles méhszalag, valamint a ligamentum infundibulopelvicum

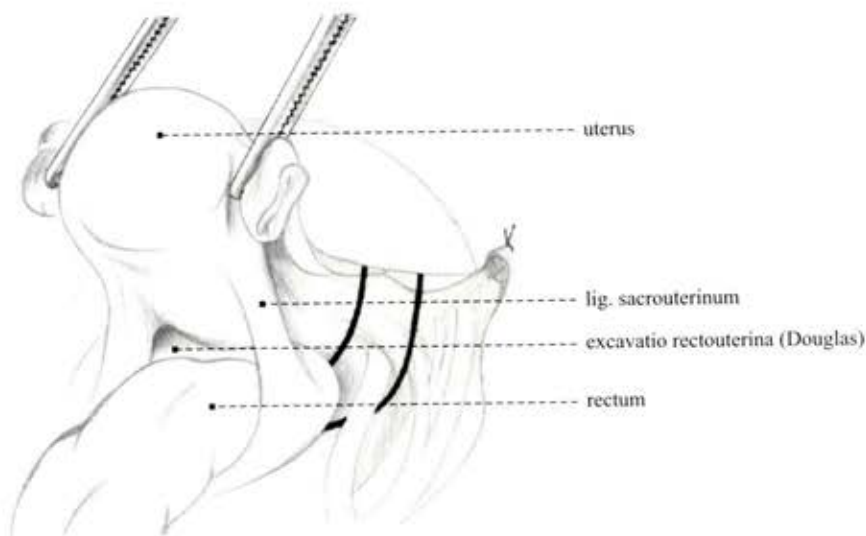
simaizomrostokban gazdag. A hátsó része sokkal vékonyabb, és főleg laza kötőszöveti rostokból áll.

A sacrouterin szalag a méhnyakat és a hüvelyboltozatot a keresztcsont felé húzza, és így szerepe van a méh előre hajlott helyzetének kialakulásában és a méh előesésének megakadályozásában. A hüvely felső része álló helyzetben vízszintesen fekszik a végbélben és azzal együtt a levator lemezen (levator plate). Ennek kialakításában és megtartásában a sacrouterin és cardinale szalagok meghatározó jelentőségűek. Campbell (20) vizsgálatai alátámasztják a korábbi megfigyeléseket, miszerint a sacrouterin szalag a méh támasztásában csak másodlagos jelentőségű.

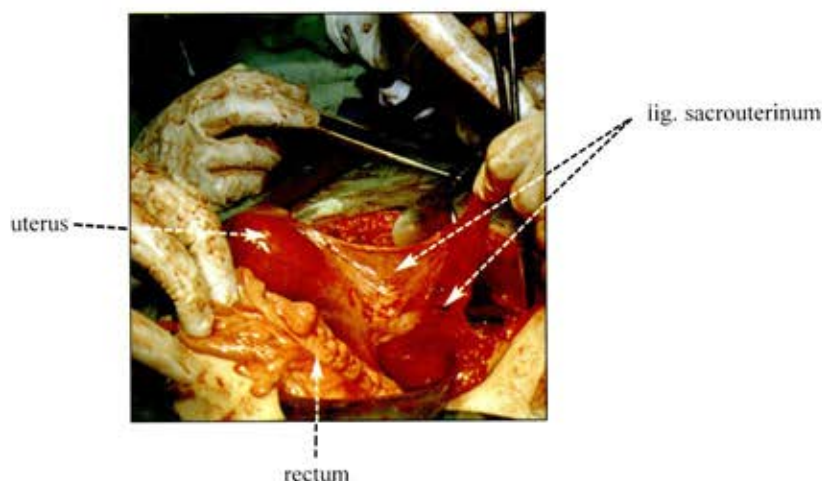
A VÉGBÉL SZALAGJAI A sacrouterin szalag alatt és mögött, azzal összefüggésben, a végbél középső szakaszának két oldalán végig egy-egy szalag található, amely a medencefalnak,

közvetlenül a medencefenék feletti részéhez futva rögzíti a végbélet. Ez a szalag tulajdonképpen a medencei szervek bonyolult leghátsó része, amely valójában nem szalag és nem is külön egység. Benne futnak a középső végbélerek. Az irodalomban használatos a hátsó végbéloszlop, posterior rectal pillar vagy rectal pillar posterior layer elnevezés is. A végbél szalagjait a sacrouterin szalaggal együtt sacrocervicalis szalagnak nevezhetjük (3. ábra). A végbél középső szakasza mögött a bonyolult egy megvastagodása látható, amely a végbél ampullájának alsó részét a keresztcsont vájolatához köti és a felső végbél ereket tartalmazza. Ezt a megvastagodást nevezzük Waldeyer-féle fasciának.

LÁTSZÓLAGOS ÜREGEK, RÉSEK A kismedence hashártya alatti területén lévő üregek, rések csak látszólagosak, mert mindegyiket laza, alveolaris kötőszövet tölti ki, amelyben erek nincsenek. Valódi üregekké csak preparálás során válnak. Ezek



13. ábra. A sacrouterin szalag



14. ábra. A sacrouterin szalag műtéti képe

az üregek, rések teszik lehetővé, hogy a medencei szervek táguljanak és egymáson könnyen elmozduljanak. Az üregeket kitöltő laza szövet könnyen összenyomható (2. ábra).

HÓLYAG-HÜVELY RÉSZ (VESICOVAGINALIS SPATIUM) A középvonalban fekszik a húgyhólyag és a hüvely között. Mellől a húgyhólyag fala, hátul a hüvely-hólyag sövény, oldalt a hólyag és a hüvely melletti kötőszöveti rostok, amelyek tulajdonképpen a pubo-cervicalis szalaghoz tartoznak, határolják. A húgycső eredésénél a rés már megszűnik, a hüvely és a húgycső kötőszöveti burka összetapad (septum urethrovaginale). Tetejét a hüvely feletti sövény képezi (2., 5. ábra).

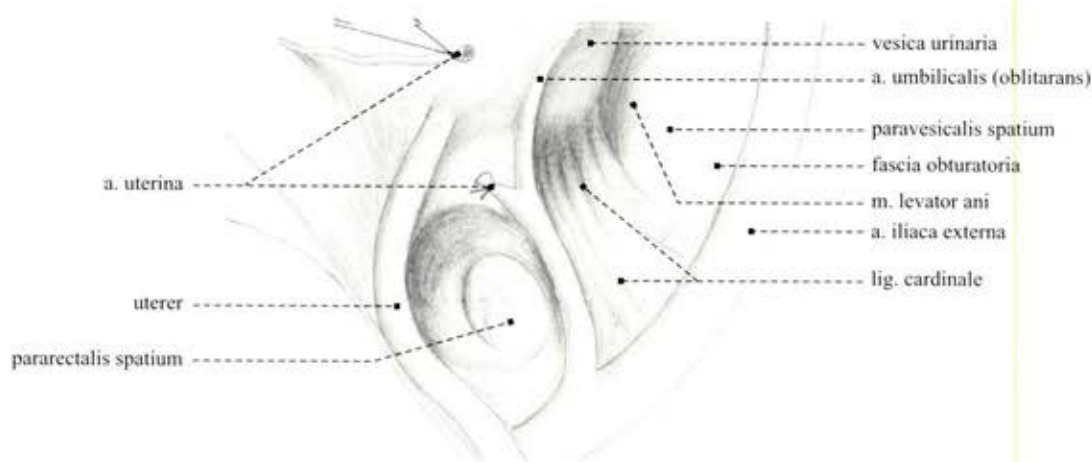
HÓLYAG-MÉHNYAK RÉSZ (VESICOCERVICALIS SPATIUM) A hólyag-hüvely résznek a supravaginalis sövény feletti folytatása. Hátsó határát a méhnyak és a hüvelyboltozat, a mellsőt a hólyag adventitiája alkotja. Tetejét a hashártya borítja (5. ábra).

A HÓLYAG ELŐTTI ÜREG (PRAEVESICALIS SPATIUM, CAVUM SPATIUM RETZII) A hólyag előtti üreget gyakran symphysis mögötti üregnek (spatium retropubicum, retropubic space) is nevezik (3., 7., 8. ábra). A symphysis és a húgyhólyag között fekszik, felfelé a köldök felé háromszög alakban összeszűkülve folytatódik, és itt már a fascia transversalis és a hashártya között helyezkedik el az oldalsó köldökszalagok (ligamentum umbilicale laterale) között. A symphysis mögött az alját a húgyhólyag, húgycső és az azokat rögzítő szalagok képezik. A hólyag melletti üregektől a pubovesicalis szalag választja el (7. ábra). A symphysis felső szélénél a tetejét a fascia transversalis alkotja. Laza kötőszövet, zsírszövet tölti ki, amely a hólyag tágulását teszi lehetővé. A kötőszövetben általában erek nincsenek, alkalmanként azonban az obturator vena egy ága fut keresztül.

A HÓLYAG MELLETTI ÜREGEK (PARAVESICALIS SPATIUM) A hólyag melletti üreg a széles méhszalag mellső lemeze alatt, a húgyhólyag és a medencefal között helyezkedik el (2., 3., 11., 15. ábra). Belső oldalát a hólyag, illetve az azt borító bonye, külső falát pedig az obturator bonye, és részben a levator ani izom pars pubicája alkotja, amely egyúttal az üreg alját is képezi. Hátrafelé az üreg alján már a levator ani izom iliococcygealis rostjai láthatók. A tetején fut az oldalsó köldökszalag. A szalagot vékony kötőszöveti rostok [fascia vesicoumbilicalis (8)] rögzítik a hólyaghoz. Az üreg hátsó falát a ligamentum cardinale képezi. Mellső fala tulajdonképpen nincs, mert nem feltárt állapotban, előretekintő, háromszög alakú. A paravesicalis üreg párhuzamosan halad a symphysis belső felszínével.

A VÉGBÉL MELLETTI ÜREGEK (PARARECTALIS SPATIUM) A végbél melletti üreg a medencei hashártya alatt, a sacrouterin szalag, illetve a végbélet borító bonye és a végbélemelő, a coccygeus és kis részben a piriformis izmok között fekszik a medence fenékén, a parametrium és paracolpium alatt (2., 3., 11., 15. ábra). Az üreg csak potenciális és nem preformált. Hátrafelé a spina ischiadica felé terjed. Hátsó falát a keresztcsont vájolata, mellső falát a parametrium hátsó lemeze képezi. Az iliaca-rendszerhez tartozó erek az oldalsó és mellső falán haladnak. Feltárásánál erre mindig ügyelni kell. A végbél melletti üreg is, előreforduló ív alakban, a hólyag melletti üreggel párhuzamosan halad. A spina ischiadica és sacrospinus szalag az üreg feltárásával hozható látótérbe.

HÜVELY-VÉGBÉL RÉSZ (RECTOVAGINALIS SPATIUM) A hüvely és a végbél között fekszik középen, és biztosítja, hogy a hüvely és a végbél egymástól függetlenül elmozdulhasson. Mellső falát a hüvely-végbél sövény alkotja, amely szívóosan összetapadt a hüvely hátsó falával, és laza összeköttetésben van a végbél



15. ábra. A hólyag és a végbél melletti üregek

zsírszövettel borított mellső falával. A rés akkor válik láthatóvá, ha a végbél mellső falát a hüvely–végbél sövénytől tompán elválasztjuk. Lefelé addig a pontig terjed, ahol a pubococcygealis izom alsó rostjai a gáthoz tapadnak. Tetején a Douglas-üreg hashártyaborítéka fut. Oldalát a végbél és a hüvely közötti kötőszöveti, ereket nem tartalmazó összeköttetés (leszálló végbélsővény, descending rectal septum) képezi, amely már a sacrouterin szalag alatt van, és amely a medencei szerveket borító kötőszöveti rendszer része. Ez az összeköttetés elválasztja a hüvely–végbél részt a végbél melletti résektől (2., 3., 5. ábra).

VÉGBÉL MÖGÖTTI RÉSZ (RETRORECTALIS SPATIUM) Középen a keresztcsont vájolata és a végbél kötőszöveti burka között fekszik (2. ábra). Oldalt a végbél kötőszövetes tokjától (végbél bonye) a keresztcsontot futó rostok határolják. A végbélszalagok felett összeköttetésben van a két végbél melletti üreggel.

A NYIROK ÉS VÉREREKET KÖRÜLVEVŐ KÖTŐSZÖVETI HÁLÓZAT A kismedence kötőszöveti rendszerének ez egy jelentős része, amely csak a véretek és nyirokhálózat anatómiájával együtt értelmezhető. A nyirok–vérér fonatok részét képezik. Az erek a medencefal felől meghatározott irányban futnak a medencei szervekhez. Ennek következtében a kötőszövettel átszőtt érfonatok is különböző irányban haladnak. Leegyszerűsítve azt mondhatjuk, hogy a medencefalon elhelyezkedő iliaca érrendszert átszővő kötőszövet, mint kötőszövetes érfonat, a ligamentum cardinale-nak megfelelően a méhnyak környékéhez jut, innen pedig lefelé a hüvely mellett a medence fenékig, előre a hólyag mellett a diaphragma urogenitaléig, hátra pedig a végbél mellett a keresztcsontig terjed, illetve a medence nyílásain keresztül kijut a medencéből. Az érfonatok egy része jól körülhatárolt, szalagszerű, amiért is, mint az az előzőekből is kiderül, szalagoknak is nevezzük, jóllehet valójában nem szalagok. A kötőszövetes érfonatok anatómiáját az érrendszer-nél ismertetjük.

A MEDENCEI SZERVEK RÖGZÍTÉSE Sokat vitatott és ma sem tisztázott, hogy a medencei szerveket mi rögzíti úgy, hogy azok a levator ani izom szintje felett maradjanak, belülről ne nyomódjanak a hasprés hatására kifelé. Véleményem szerint a szervek rögzítése nagyon sokrétű. A medencei szervek közvetve a csontos medencéhez rögzülnek. A csontos medence sérülése, rendellenessége miatt a szervek rögzítése meggyengülhet. Alapvető jelentőségű a szervek alátámasztása, amely a medencefenék izmain, a gáton és a diaphragma urogenitalén keresztül valósul meg. Nagyon fontos az is, hogy a szerveket képletek kötik a medence fenékhez és falához. A legjelentősebb kötőrendszernek az a vérér–nyirok fonat látszik, amely a medence falától a medencei szervekhez fut, és amelyet, nem szerencsésen, ligamentum cardinale-nak nevezünk. Ez az érfonat, amelyet túlnyomórészt az arteria és vena hypogastrica kis ágai képeznek, mintegy a medence falához horgonyozza a medencei szerveket, elsősorban a méhnyakat és a hüvelyt. Rögzítő szerepe van továbbá a szerveket egymáshoz és a medence csontjaihoz kötő bonyének, szalagoknak is. A hólyagot a húgycsővel együtt a medencefalhoz a hólyag és a húgycső körüli szalagok (pubocervicalis, pubourethralis szalagok) rögzítik, és a hüvely mellső fala támasztja alá. A húgycső rögzítésében a diaphragma urogenitalénak is meghatározó szerepe van. A sacrouterin szalagok és a ligamentum cardinale a méh és a hüvelyboltozat mellett összefonódnak (sacrouterin–cardinale complex), és együtt vesznek részt ezen szervek rögzítésében. A sacrouterin szalagok ebben csak másodlagos jelentőségűek. A ligamentum infundibulopelvicumnak és a kerek méhszalagnak a méh rögzítésében nincs meghatározó jelentősége.

A medencei szervek tartása szempontjából, a szervek elhelyezkedése is meghatározó jelentőségű. A végbél és a hüvely felső része a farokcsont felé, a levator összefonódott lemezén (levator plate) vízintesen fekszik. A méh előre, a hólyagra hajlik, és a hólyagon és a hüvely vízszintes szakaszán

keresztül főleg a gátra, kisebb mértékben a levator anira és a diaphragma urogenitalisra nehezedik. Ha valamelyik szerv tengelye elfordul, és ezáltal az urogenitalis vagy végbél rész irányába kerül, rögzítése lényegesen meggyengül. A lefelé ható hasüri nyomás nem a levator izom felé, hanem a levator rész irányába nyomja, aminek következtében, ha a nyomás tartós, az érintett szerv lesüllyedhet. Ebből adódik, hogy a medencei szervek tartásában közvetve vagy közvetve is részt vesznek azok a képletek, amelyek a szervek szabályos helyzetét biztosítják, pl. a méh előrehajlott helyzetét biztosító sacrouterin és a kerek méhszalag.

A MEDENCE HASHÁRTYABORÍTÉKA A hashártya egy sima felszínű, savós hártya, amely fali (parietalis) és szervi (visceralis) lemezre oszlik. A medence hátsó falát és a végbélet borító hashártya a végbél középső és alsó harmada határáról a hüvelyboltozathoz húzódik, és beborítja a méhnyakat és a méhet. A medencei szervek alsó része és a medence feneke a hashártya alatt van. A végbél-méh áthajlásnál egy hashártya-üreg alakul ki, amelyet Douglas-üregnek (excavatio rectouterina, rectouterine pouch) nevezünk. Ez a medence hashártyájának legmélyebb pontja, 0,5–1 cm-re van a hátsó hüvelyboltozattól. A hashártya a méh mellső felszínéről, a méhtest-méhnyak határánál, a hólyag felszínére terjed. Az átfordulásnál egy sekély üreg, a méh-hólyag üreg (excavatio vesicouterina, vesicouterine pouch) keletkezik. A hólyag felszínéről a medencefal mellső részéhez, a szeméremcsomóhoz húzódik. A hólyag és a mellső medencefal között egy bemélyedés keletkezik.

A méh mellső és hátsó hashártyaborítéka a méh kétoldalán összetart, de nem tapad össze, és így feszül ki a méh és a medence fala között. Ez a hashártyakettőzet a széles méhszalag (ligamentum latum, broad ligament). A szalag felső, szabad szélén, a szalag által borítva, a méhkürtök találhatók, a medencefalnál pedig a ligamentum infundibulopelvicum (12. ábra). A méhkürtök szabad vége vékony hashártyakettőzettel (mesosalpinx), amelyben a kürtöket ellátó erek futnak, lazán kötődik a széles méhszalaghoz. Közvetlenül a méhkürtök alatt a petefészkek hilusa tapad a szalag hátsó lemezéhez. A széles méhszalag két lemeze, a mellső és hátsó lemez, a medencefalat elérve szétválik, és arra ráfeküdve a fali hashártyát képezi, amely a medencefalról élesen a végbél, illetve a hólyag felé fordul, és a végbél, illetve hólyag melletti árkokat alakítja ki. A hashártyának a végbél melletti árkoktól a méhnyakhoz haladó része a végbél-hüvely redő (rectouterine fold). Ebben található a Douglas-üreg oldalsó falát képező sacrouterin szalag.

IRODALOM

1. von Peham H, Amreich J. Gynacologische Operationslehre. Berlin. Karger, 1930.
2. Pernkopf E. Topographische Anatomie der Menschen. 2nd ed. Berlin. Urban und Schwarzenberg, 1943; volume 2.
3. Haffner A. Lehrbuch der topographischen Anatomie. Berlin. Springer, 1953.
4. Langreder W. Das Parametrium. Funktionelle Anatomie der Ligamentzüge sowie ihre Beziehung zur Zervix und Beckenwand besonders während der Schwangerschaft und Geburt. Zwanglose Abhandlungen auf dem Gebiet der Frauenheilkunde. Leipzig. VEB Thieme, 1955; Volume 18.
5. Kamina P. Anatomie gynécologique et obstetricale. 4th ed. Paris, 1984.
6. Uhlenhuth E, Day EC, Smith EB, Middleton EB. The visceral endopelvic fascia and the hypogastric sheath. Surg Gynec Obstet 1948; 86:9.
7. Anderhuber F, Lichtenegger W. Surgical anatomy of the visceral pelvic fascia and subserous pelvis spaces. In: Burghardt (ed.) Surgical Gynecologic Oncology, Thieme, Stuttgart, New York, 1993.
8. Richter K, Frick H. Die Anatomie der Fascia pelvis visceralis aus didaktischer Sicht. Geburts Frauenheil 1985; 45:275.
9. Delbet P. Des suppurations pelviennes chez le femmes. Paris. Steinheil, 1891.
10. Luisi M. Anatomia clinica ginecologica. Milan. Ambrosiana, 1978.
11. Milley PS, Nichols DH. A correlative investigation of human rectovaginal septum. Anat Rec 1969; 163:443.
12. Tobin CE, Benjamin JA. Anatomical and surgical restudy of Denonvilliers' fascia. Surg Gynecol Obstet 1945; 80:373.
13. Raz S. Atlas of transvaginal surgery. Philadelphia, W.B. Saunders. The Curtis Center, 1992.
14. Nichols DH. Gynecologic and obstetric surgery. Mosby, London, Philadelphia, 1993.
15. Mackenrodt A. Arch Gynak 1895; 48:393.
16. Bonney V. The sustentacular apparatus of the female genital canal, the displacements from the yielding of its several components and their appropriate treatment. J Obstet Gynecol Br Emp 1914; 45:328.
17. Koster H. Am J Obstet Gynecol 1933; 25:67.
18. Ober KG, Huhn FO. Die Ausbreitung des Cervixkrebses auf die Parametrien und die Lymphknoten der Beckenwand. Arch Gynecol 1962; 197:262.
19. Range RL, Woodburne RC. The gross and microscopic anatomy of the transverse cervical ligament. Am J Obstet Gynecol 1964; 90:460.
20. Campbell RM. The anatomy and histology of the sacrouterine ligaments. Am J Obstet Gynecol 1950; 59:1.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerző hálás köszönetét fejezi ki Dr. Csillag András egyetemi docensnek (Simmelweis Orvostudományi Egyetem, II. sz. Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstan Intézet) a kézirat átnézéséért és javaslataiért.

Biztonságosan hatásos

v é r z é s c s i l l a p í t ó



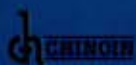
exacyl®

t r a n e x á m s a v

Vérzéscsillapítás

a nőgyógyászati gyakorlatban

- tabletta 500 mg
- ivóoldat 1000 mg
- injekció 500 mg



1063 Budapest, Tisza 1-4.
Tel.: 06-4920, Fax: 06-4920

Az alkalmazási előírás teljes szövegét a „Vademecum” c. kiadvány tartalmazza.

sanofi



/ Ipriflavon /

OSTEOCHIN®

tabletta

eredeti magyar antiosteoporotikum!

*Nem kell, hogy betege
így járjon!*



- Napi **3x1** tabletta.
- Az osteoporosis prevenciójára és kezelésére.
- Csökkenti az akut és krónikus osteoporoticus fájdalmakat.
- Csökkenti a törések várható gyakoriságát.
- Közvetlen hormonhatása nincs.

A gyógyszeralkalmazási előírás teljes szövegét a „Vademecum” c. kiadvány tartalmazza.



CHINOIN

H-1045 Budapest, Tó u. 1-5.
Tel.: 169-0900, Fax.: 169-1390

Javasolt terápia:

A

Doxycyclin - Chinoin kapszulából a szokásosnál nagyobb adagot, 7-10 napon át napi 2x1 kapszulát kell rendelni.

Alternatív terápia:

A

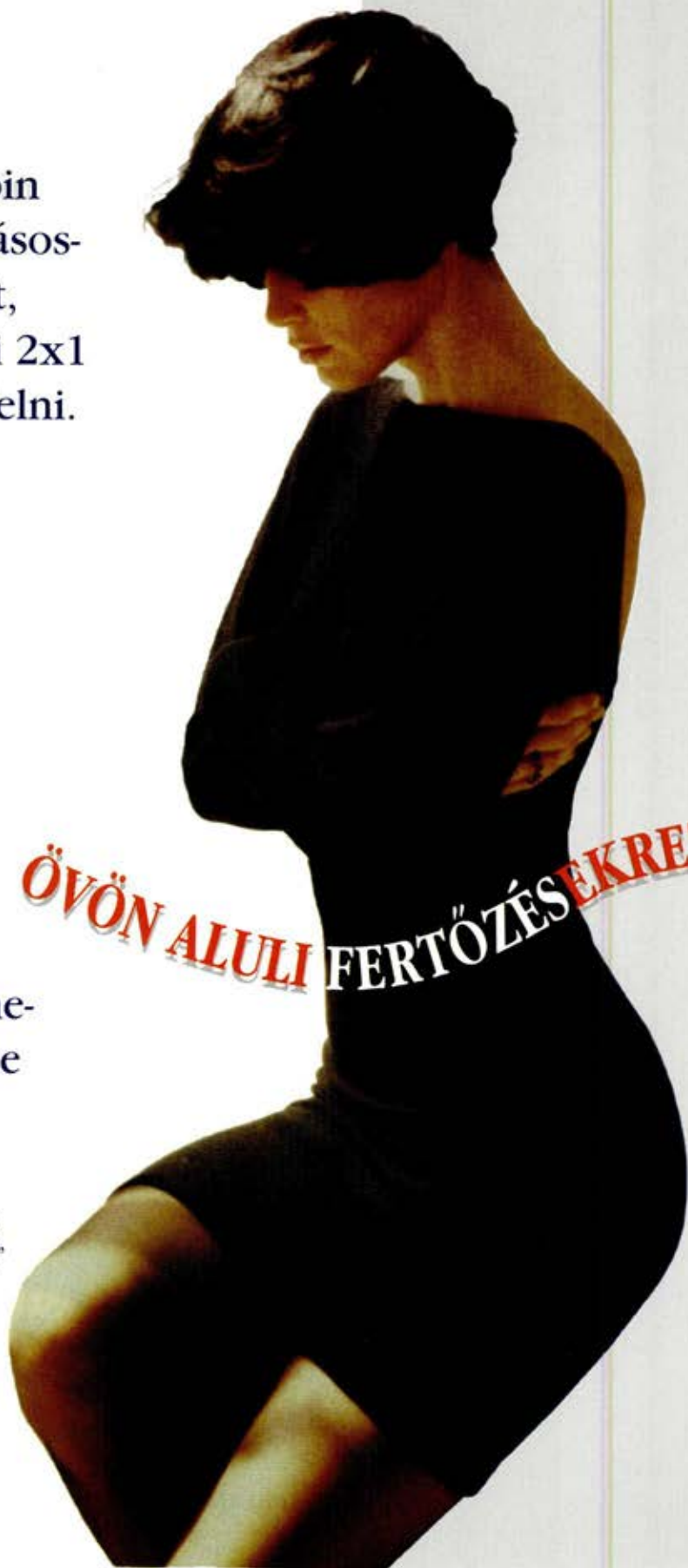
Sumamed-ből egyetlen alkalommal bevett egy gramm (4 kapszula) elegendő akut fertőzésben. A partnerek egyidejű kezelése elengedhetetlen!

A gyógyszeralkalmazási előírás teljes szövegét a „Vademecum” c. kiadvány tartalmazza.

ÖVÖN ALULI FERTŐZÉSEKRE!

CH CHINOIN

H-1045 Budapest, Tó u. 1-5.
Tel.: 169-0900, Fax.: 169-1390



RENDEZVÉNY HÍRMONDÓ

1998. május 10-15.

13th Congress of the European Association of Gynaecologists and Obstetricians (EAGO)

Jerusalem, Israel

Jelentkezés: The Secretariat, 13th Congress of the European Association of Gynaecologists and Obstetricians (EAGO)

P.O. Box 50006, Tel Aviv 61 5000, Israel

Tel.: (972 3) 5140 000 fax: (972 3) 517 5674

1998. június 3-6.

9th Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO '98)

Lausanne, Switzerland

Jelentkezés: Professor Ferdy J. Lejeune, M.D., Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, CHUV, niveau 06, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Switzerland

Tel.: (41 21) 314 0159 fax: (41 21) 314 0167

1998. szeptember 23-26.

First European Congress of Colposcopy and Cervical Pathology

Dublin, Ireland

Jelentkezés: The Secretariat, First European Congress of Colposcopy and Cervical Pathology, Clifton House, Fitzwilliam Street Lower, Dublin 2, Ireland

Tel.: (353 1) 661 3788 fax: (353 1) 661 2073

1998. szeptember 17-19.

1898-1998 Wertheim Operation Centenary, Cervical Cancer - Current Status

Vienna, Austria

Jelentkezés: Department of Gynecology, University of Vienna (Re: Wertheim 1998), 1090 Vienna, Austria

Fax: (43 1) 40 400 2911

1999. május 8-12.

International Meeting of Gynaecological Oncology of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO11)

Budapest

Jelentkezés: Prof. Dr. Bösze Péter, Fővárosi Szent István Kórház, 1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

Tel.: (36 1) 275 2172 fax: (36 1) 275 2172

E-mail bosze @ mail.matav.hu

A kéziratokkal kapcsolatos tudnivalók

A KÉZIRATOK ELKÜLDÉSE A kéziratok teljes anyagát ábrákkal, táblázatokkal együtt két példányban a főszerkesztő címére (Prof. Dr. Bősze Péter, 1301 Budapest, Pf. 46. Tel/fax: 36 1 275-2172) kérjük küldeni. A kéziratok anyagát a számítógépes szerkesztés megkönnyítése és a szerkesztésből eredő hibaforrások csökkentése céljából kérjük, hogy amennyiben erre a szerzőknek lehetőségük van, egy megfelelően jelzett mágneslemezen (3 1/2 disk, IBM MS-DOS) is küldjék el. Mágneslemez helyett a kéziratok anyaga E-mail-en is küldhető (E-mail: bosze@mail.mta.hu). Az eredeti kézirat minden esetben szükséges. A kéziratokat kísérő levéllel együtt kell küldeni.

KISÉRŐ LEVÉL A kísérő levél tartalmazza a szerzők nevét, a közlemény címét és a levelező szerző adatait (név, munkahely, postacím). A kísérő levél aláírásával a levelező szerző kijelenti, hogy a mellékelt munka más helyen nem került és nem is fog közlésre kerülni. Ugyanannak a közleménynek idegen nyelvű folyóiratban történő megjelenítése csak a szerkesztőség írásbeli beleegyezésével történhet. A levelező szerző a kísérő levél aláírásával kijelenti továbbá, hogy a kézirat közlését a társszerzők a kéziratban foglaltak szerint jóváhagyták, „személyes közlésbe” (personal communication) az idézett szerző beleegyezett, és, hogy a szerzők a szerzői jogot átruházzák a szerkesztőségre.

KÉZIRATTAL KAPCSOLATOS FORMAI KÖVETELMÉNYEK A kézirat formája feleljen meg a nemzetközileg elfogadott, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Ann Intern Med 1988; 108:258–265.) előírásoknak.

GÉPELÉS Ha a kézirat szövegszerkesztővel készült, a kívánt jelölések, pl. kiemelés, dőlt betű stb. a szövegszerkesztővel megoldhatók. Magyar ékezetes betűket használjunk. Hagyományos gépelés esetén, kérjük a megfelelő részt aláhúzni és a szöveg szélén a kívánalmakat írásban megadni, pl. apró, félkövér vagy dőlt betű, aláhúzni stb. Gépelés vagy nyomtatás mindig csak egy oldalon történjen.

CÍMOLDAL A címlap tartalmazza a közlemény címét, alatta a szerzők teljes nevét, a szerzők munkahelyét (az osztály vagy intézet vezetőjének nevét nem kell külön megadni), egy rövidített címet, amely ne legyen hosszabb, mint 50 karakter, és a levelező szerző postacímét, telefonszámát.

A MÁSODIK OLDAL egy magyar nyelvű összefoglalót és 3–4 kulcsszót tartalmazzon. A kulcsszavak csak az Index Medicus Medical Subject Headings szavai lehetnek. A harmadik oldalon az összefoglalónak és a kulcsszavaknak angol nyelvű változatát kell megadni. Az angol nyelvű összefoglalóban szerepeljen a dolgozat angol címe és a szerzők neve is.

SZÖVEG Az eredeti közleményeket hagyományos módon: bevezetés, anyag és módszer (vagy betegek és vizsgáló módszerek/kezelések stb.), eredmények, megbeszélés, irodalom kell tagolni. Esetismertetés esetén a közleményt bevezetés, esetismertetés, megbeszélés és irodalom részekre bontsuk. Minden más esetben a közlemény felépítését a szerzők választják meg. Az irodalmi hivatkozások azonban mindig a közlemény végére kerüljenek.

IRODALOM Az irodalom idézése a szövegben zárójelbe tett arab számokkal történjen a hivatkozás előfordulásának sorrendjében, és nem abc szerint. A szövegben a szerzők nevét dőlt betűvel írjuk, ilyenkor a vonatkozó szám a szerző neve után jön. Ha a szerző neve nem szerepel a mondatban, a hivatkozási szám a mondat végére, de még a pont elé kerül. A hivatkozási számot csak akkor kell a pont után tenni, ha az az egész bekezdésre vonatkozik. Az irodalmi adatokat az „irodalom” részben, amely a szöveges rész után következik, az idézés sorrendjében írjuk az alábbiak szerint.

FOLYÓIRAT ÉS KÜLÖNSZÁM Monaghan JM. The role of surgery in the management of granulosa cell tumours of the ovary. CME J Gynecol Oncol 1996; 1:116.

Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1980; 138:813.

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Cancer 1987; 60:2035.

Magrina JF. Intestinal surgery in gynecologic malignancies. Magyar Nőorv L 1995; 58 (Suppl. 2):55.

KÖNYV László J, Gaál M. Nőgyógyászati patológia. 2. kiadás, Budapest, Medicina Könyvkiadó. 1976:33.

KÖNYVFEJEZET Egyed J. Diabetes és terhesség In: Doszpod J, szerk. A szülészet és nőgyógyászat aktuális kérdései. Budapest, OTKI, 1982:87.

Az irodalmi hivatkozások pontosságáért a szerzők felelősek. Ha a szerzők száma hat vagy annál kevesebb, az összes szerző nevét soroljuk fel. Ha hatnál több, csak az első hatét, és utána az „és mtsai” (idegen nyelvű közlemény esetén „et al”) kifejezést írjuk. Egyszavas folyóiratok nevét teljesen ki kell írni, egyébként a folyóiratok nemzetközileg elfogadott rövidítéseit, amelyet az Index Medicus tartalmaz, alkalmazunk. A Nőgyógyászati Onkológia rövidítése: Nőgyógy Onkol.

A KÖSZÖNETNYILVÁNTÁS-t, az irodalom után írjuk.

TÁBLÁZATOK A szövegben a táblázatok számozását megjelenésük sorrendjében, zárójelbe tett arab számokkal írjuk pl. (1. táblázat, Table 1). A táblázatok, a táblázat felett megszámozva külön oldalakon kerülnek. A számozás után a táblázat címe következik. A táblázat alá rövid magyarázó szöveg kerül. Ide írjuk megfelelő jelöléssel a táblázatban előforduló rövidítések magyarázatát is. Más szerzőktől vett táblázatok csak az eredeti szerzők vagy a szerzői jog tulajdonosának engedélyével idézhetők.

ÁBRÁK Mindig az eredeti ábrákat, fényképeket kell beküldeni két példányban. A szövegben az ábrák számozását megjelenésük sorrendjében, zárójelbe tett arab számokkal írjuk pl. (1. ábra, Figure 1). Az ábrák hátoldalán vékony ceruzával vagy ragasztható cédulán tüntessük fel a sorszámot, a szerző nevét és az ábra irányát kis nyíl segítségével. Kontrasztos, jó minőségű fekete-fehér fényképeket kell küldeni. Szükség esetén színes képet is elfogadjunk. A rajzolt ábrák fekete tintával fehér háttér előtt készüljenek. Az ábraaláírásokat külön lapon kérjük. Ebben az ábrán használt jelzések magyarázatát is adjuk meg. Más szerzőktől vett ábrák csak az eredeti szerzők vagy a szerzői jog tulajdonosának engedélyével idézhetők. A beküldött ábrákat csak a szerzők külön kérésére küldjük vissza.

MÉRTEKEGYSÉG A mértékegységeket „méter rendszerben”, SI egységekben kell megadni.

RÖVIDÍTÉSEK A rövidítéseket a szövegben először jelentésük teljes kiírása után zárójelben adjuk meg, és csak ezután használjuk önállóan. Az összefoglalóban (Abstract) ne legyen rövidítés.

HELYESÍRÁS Törekedjünk magyar orvosi kifejezések használatára, az idegen kifejezéseket, amikor csak lehet, kerüljük el. Az orvosi kifejezések magyarítása kívánatos. Nem magyar eredetű szavak írása az eredeti írásmód szerint történjen. Magyaros helyesírással csak a köznyelvben meghonosodott (pl. krónikus, akut) szakkifejezéseket írjuk. Egyazon közleményben következetesen kell alkalmazni a magyaros vagy klasszikus írásmódot. Angol nyelvű szövegben az angol és az amerikai helyesírás is alkalmazható.

Instructions to authors

The original manuscript „together with a cover letter” must be submitted to the Editor-in-Chief (Péter Bösze, M.D., 1301 Budapest, P.O. Box 46, Hungary. Tel/Fax: (36-1) 275 2172, E-mail address: bosze@mail.mata.hu). Authors are encouraged to e-mail their manuscripts or submit them on a floppy disk with adequate labeling and information (3 1/2 diskette in IBM MS-DOS). In either case, an accurate hard-copy print-out must be sent (v.c.), as well. The Editor-in-Chief requires the original manuscripts and cover letters. By signing the cover letter, the authors certify that the same work has not been published, and is not under consideration for publication elsewhere, that its submission for publication has been approved by all of the authors, and that any person cited as a source of personal communications has approved such citation. By signing the cover letter, the authors transfer the copyright to the Publisher. Manuscript decisions will be based on peer review.

Articles and any other material published in the *Hungarian Journal of Gynecologic Oncology* (Hu J Gynecol Oncol) represent the opinions of the author(s) and should not be construed to reflect the opinions of the Editors or the Publisher.

FORM OF A MANUSCRIPT

The *Hungarian Journal of Gynecologic Oncology* guidelines are based on instructions set forth in the *Uniform Requirements For Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Ann Intern Med 1988; 108:258-265).

TITLE PAGE The title page should contain the article title followed by the author's first, middle and last names, residence of the author(s) (the name of the head or director of the department or institution is not required), a short running head of not more than 50 characters, and the complete mailing address including e-mail and telephone numbers of the single author to whom correspondence should be sent. **Page 2** should contain a short abstract followed by 3 to 4 key words for index purposes.

TEXT Original articles should incorporate the following sections: Introduction, Patients and Methods, Results, Discussion and References. The organization of the text of review papers is up to the author(s). However, all articles should contain References. *Acknowledgements* follow the References. Pages should be numbered in succession, the title page being page one.

REFERENCES These should be numbered in the order in which they are cited in the text by Arabic numerals in brackets (1), (2-5). When the name(s) of the author(s) is in the text, the reference number comes right after it, e.g. *Onnis* (7), or *Gorins et al.* (5); if not, it should be written at the end of the sentence before the full stop. References are listed in a separate section as illustrated in the following examples:

JOURNAL ARTICLE AND SUPPLEMENT Monaghan JM. The role of surgery in the management of granulosa cell tumours of the ovary. *CME J Gynecol Oncol* 1996; 1:116.

Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:813.

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987; 60:2035.

Magrina JF. Intestinal surgery in gynecologic malignancies. *Magy Nőrv L* 1995; 58 (Suppl. 2):55.

BOOK DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. 3rd edn. St. Louis, The C.V. Mosby Company, 1989:211.

CHAPTER IN A BOOK Schwartz PE, Naftolin F. Hormone therapy. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical Gynecologic Oncology*. 2nd edn. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994:613.

Accuracy of reference data is the responsibility of the author(s). All authors should be listed when there are six or less; with seven or more the first six should be given followed by „et al.”. Single word journal titles should be spelled out, all others should be abbreviated according to Index Medicus.

TABLES Tables are numbered consecutively using Arabic numerals in brackets (*Table 1*), in the order cited in the text. They should be typed double-spaced on separate pages and should be accompanied by a short caption. All abbreviations should be explained in a footnote.

FIGURES The original illustrations and line drawings should be submitted and numbered using Arabic numerals in brackets (*Figure 1*) consecutively as they appear in the text. Line drawings should be in black ink on a white background or clear glossy prints, with lettering of high standard and large enough to be legible when reduced. Color or black-and-white photographic prints must be glossy and provide sharp contrast. Color illustrations are accepted when appropriate. On the back of each illustration or on a label affixed to the back of each figure indicate the author's last name, figure number and the “top” with an arrow. Never use labels on color figures, and never use ink on the front or back of any figures. Captions should be on a separate page and should include the figure number and a brief description of the illustration. Explain all symbols used in the illustration. Scale bars (when appropriate) should be provided on the photographs. Figures that are reproduced from another published source require written permission from the authors and copyright holders. Submitted illustrations are returned on request only.

UNITS All measurements should be in metric, SI units.

ABBREVIATIONS Abbreviations must be written in full when first mentioned in the text.

SPELLING Both American and English spelling are accepted.

EDITORIAL ASSISTANCE This courtesy will be extended to authors who have difficulty with the English language. Corrected manuscripts will be returned to authors for their approval. The aim of the English Language Editorial Service is to ensure a uniformly high standard of presentation for all published material.

ADVERTISEMENT For information about advertising in the *Hungarian Journal of Gynecologic Oncology*, please contact the Editor-in-Chief (Péter Bösze, M.D., 1301 Budapest, P.O.Box 46, Hungary. Tel/Fax: (36-1) 275 2172, E-mail address: bosze@mail.mata.hu).

EGY ÚJ ORVOSI FOLYÓIRAT

CME JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Editor-in-Chief Péter Bősze

Associate Editor George D. Wilbanks

A Nőgyógyászati Onkológia előző számában már hirt adtunk egy új orvosi tudományos lap, CME (Continuing Medical Education) Journal of Gynecologic Oncology megszületéséről. Mint ismertettük, a CME Journal of Gynecologic Oncology egy nemzetközi, független, nem nyereségérdekelt, orvostovábbképző újság, amelyet a Nőgyógyászati Rák Alapítvány hozott létre. Az újság a hazánkban még kevesen nem elterjedt, ún. folyamatos orvostovábbképzés szellemében készül, és a női nemi szervek, emlők daganatos megbetegedéseivel foglalkozik, felőrlve a határterületi kérdéseket is. Fejezetekből áll, és minden fejezet egy témát taglal, amelyeket részletekbe menően tárgyal. Ugyanarról a témáról többen is írhatnak, vagyis sok az ismétlés. Ez nemcsak a tanulást segíti, hanem lehetőséget biztosít arra, hogy egyazon téma több nézőpontból is megvilágításba kerüljön. A közleményeket a világ vezető szakemberei írják. Minden fejezetnek van egy szerkesztője, aki bevezetőjében rámutat a téma ellentmondásaira, és rövid történeti áttekintést ad, a fejezet végén pedig összefoglalóan írja le a jelenlegi álláspontot, és egy rövid gyakorlati útmutatót, irányvonalat nyújt. Az újság eredeti közleményeket nem közöl, a szerzők felkéréses alapon működnek közre. Új szerkezete és rangos szerkesztősége reményt ad arra, hogy helyet talál magának a meglehetősen telített piacon, és sikert arat. Megvalósulása sokban hozzájárulhat ahhoz, hogy Magyarország a nőgyógyászati onkológia egyik központjává váljon.



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Hugh H. Allen, London, Ontario, Canada, Attila Artner, Budapest, Hungary, Robert C. Bast, Jr., Houston, Texas, USA, Jan P. A. Baak, Amsterdam, The Netherlands, Uziel Beller, Jerusalem, Israel, John

L. Benedet, Vancouver, Canada, Andrew Berchuck, Durham, North Carolina, USA, Jonathan S. Berek, Los Angeles, California, USA, Jan Bonte, Leuven, Belgium, Peter Boyle, Milan, Italy, Filippo de Braud, Milan, Italy, Alberto Costa, Milan, Italy, William T. Creasman, Charleston, South Carolina, USA, Daniel Dargent, Lyon, France, Santiago Dexeus, Barcelona, Spain, Christian Dittrich, Vienna, Austria, Sándor Eckhardt, Budapest, Hungary, Nina Einhorn, Stockholm, Sweden, Alex Ferenczy, Montreal, Canada, Harold Fox, Manchester, UK, Arlan F. Fuller, Jr., Boston, Massachusetts, USA, David M. Gershenson, Houston, Texas, USA, Gerald Gitsch, Vienna, Austria, Andre Gorins, Paris, France, Stefano Greggi, Rome, Italy, Neville F. Hacker, Paddington, NSW, Australia, A. Peter M. Heintz, Utrecht, The Netherlands, Robert D. Hilgers, Louisville, Kentucky, USA, Michael Höckel, Mainz, Germany, Charles A. F. Joslin, Leeds, UK, János Károvi, Budapest, Hungary, Peter Kenemans, Amsterdam, The Netherlands, Sándor Kerpel-Fronius, Budapest, Hungary, Tiziano Maggino, Padua, Italy, Javier F. Magrina, Scottsdale, Arizona, USA, John M. Monaghan, Gateshead, UK, C. Paul Morrow, Los Angeles, California, USA, Sung-Euen Namkoong, Seoul, Korea, Jan Neijt, Utrecht, The Netherlands, James Neisler, Toledo, Ohio, USA, Heung-Tat Ng, Taipei, Taiwan, Edit Oláh, Budapest, Hungary, Carlos F. de Oliveira, Coimbra, Portugal, Antonio Onnis, Padua, Italy, Robert F. Ozols, Philadelphia, Pennsylvania, USA, László Pálfalvi, Budapest, Hungary, Guillermo R. di Paola, Buenos Aires, Argentina, Tchan Kyu Park, Seoul, Korea, Sergio Pecorelli, Milan, Italy, Albrecht Pfeleiderer, Freiburg, Germany, K. Shanti Raju, London, UK, Peter E. Schwartz, New Haven, Connecticut, USA, Marku Seppala, Helsinki, Finland, Kristjan Sigurdsson, Reykjavik, Iceland, Hajime Sugimori, Saga, Japan, Chris Theodossiou, New Orleans, Louisiana, USA, Gillian M. Thomas, Toronto, Ontario, Canada, Claes Tropé, Oslo, Norway, László Ungár, Budapest, Hungary, Ignace Vergote, Leuven, Belgium, Jan B. Vermorken, Amsterdam, The Netherlands, Maurice J. Webb, Rochester, Minnesota, USA, Raimund Winter, Graz, Austria

A CME Journal of Gynecologic Oncology megrendelhető a kiadótól (PRIMED-X KIADÓ, Budapest 1301 Budapest, Postafiók 46. Tel/fax: (36 1) 275 2172). Az újság szerkesztősége úgy gondolja, hogy a CME Journal of Gynecologic Oncology az orvosi folyóiratoknak sok vonatkozásban egyedülálló, teljesen új típusa, amely alapvető elméleti ismeretek mellett a mindennapi betegellátásban hasznosítható ismeretanyagot is tartalmaz, következésképpen rendkívül kíváncsi, hogy a magyar szakemberek számára is állandóan hozzáférhető legyen. Ezért abban a meggyőződésben, hogy a CME Journalból szerzett ismeretek a daganatos megbetegedésben szenvedő betegeknek hasznára válnak, a magyar kollégák számára jelentős árengedményt biztosítunk. Az folyóirat előfizetési díja egy évre hazai egyéni előfizetőknek 89 USD helyett csak 6000 Ft, közületeknek 154 USD helyett 16 000 Ft. Az ár az ÁFA-t és a postázási költséget is magában foglalja.

CÉLKITÜZÉS ÉS INFORMÁCIÓ A **Nőgyógyászati Onkológia** a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja. Azal a céllal jött létre, hogy a nőgyógyászati onkológiának, a szülész-nőgyógyászat és az onkológia önálló szakmájának, hazánkban is tudományos fórumot teremtsen. Nőgyógyászati onkológiai folyóirat más országokban és nemzetközi szerkesztésben már évtizedek óta létezik, ezért a **Nőgyógyászati Onkológia** megjelenítése az orvostudományban ezen a területen a haladó világhoz történő felzárkózunkat jelenti. A szakmai célkitűzések mellett a magyar orvosi nyelv művelése, jobbítása is a lap alapvető feladata.

A **Nőgyógyászati Onkológia** a női nemű szervek, az emlők és a határterületek daganatos megbetegedéseivel, valamint az ezekhez kapcsolódó általános, elméleti és gyakorlati kérdésekkel foglalkozik. Tárgyalja továbbá a nőgyógyászati onkológiát, mint szakmát, beleértve a szervezési, a képzési és anyagi megfontolásokat is. A lap eredeti, összefoglaló és szerkesztőségi közleményeket, esetismertetéseket és beszámolókat közöl. Különös hangsúlyt fektet a képzésre, amelyet nemcsak elméleti, de gyakorlati szinten is meg kíván valósítani. Orvostörténeti ismereteket ad annak tudatában, hogy nincs jelen és jövő a gyökerek ismerete nélkül. Társasági hírek, kritikák, megemléke-

zések, események ismertetése és más hírmondás a folyóirat szerves részét képezik. Határterületi kérdések és beteg tájékoztatók szintén a célkitűzések közé tartoznak. A **Nőgyógyászati Onkológia**, mint a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja, a Társaság állásfoglalásait, hírlveleit és más kiadványait közli.

A felkért közlemények kivételével minden közlést két bíráló véleményez. Ennek alapján a **Nőgyógyászati Onkológia** is az ún. „bíráltan átnézett” (peer-reviewed) folyóiratok közé tartozik. A bírálók javaslatot tesznek módosításokra és a közlemény elfogadására vagy elutasítására, amelyet a szerkesztőség messzemenően figyelembe vesz. A bírálók személyét nem fedjük fel. **A közleményekben megfogalmazott vélemények, javaslatok nem a szerkesztőség, hanem a szerzők véleményét, állásfoglalását jelentik.**

A **Nőgyógyászati Onkológia** alapvetően magyar nyelvű. A kis népek létezése azonban megköveteli a kétnyelvűséget, ezért a lapban a közlemények összefoglalóját és a fontosabb adatokat angol nyelven is ismertetjük. Elfogadjuk angol nyelvű közleményeket, egy-egy nemzetközi rendezvény előadásait pedig teljes egészében angolul adjuk közre.

SCOPE AND INFORMATION With the rapid advances of radical surgery, clinical technologies, anesthesia, modern blood banks, antibiotics, medical oncology and radiotherapy, and with the explosion of molecular biology it has been recognized that the usual training of gynecologists-obstetricians was insufficient to provide optimal care for patient with malignancies of the female genital tract and breast cancer. This recognition has led to the development of the subspecialty of gynecologic oncology with board certification in many countries worldwide.

Since the establishment of our specialty, a plethora of information has been accumulated with the recognition that in the rapidly expanding field of gynecologic oncology it is becoming almost impossible to be up-to-date with issues of concern. The spectrum of gynecologic oncology is broadening each day and includes among others advanced surgery, fundamental understanding and practice of drug- and radiation therapy and an in-depth knowledge in pathology and molecular biology. The gynecologic oncologists should keep pace with these exciting basic and clinical advances. The explosion of scientific information brought about by molecular and cellular biology should be reflected in patient's care at bedside. Cancer treatment and molecular biology cannot be separated any longer. These are some of the major reasons of establishing national and international journals devoted to gynecologic oncology.

In Hungary, gynecologic oncology has been officially recognized as a specialty of obstetrics and gynecology. This was followed by the foundation of the Hungarian Society of Gynecologic Oncology in 1991. During the last 5 years, there has been a growing need for a national venue for publications focusing on clinical and basic gynecologic oncology. Thus, the foundation of the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** with the aim of providing a sole forum for gynecologic oncology in Hungary. The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** is the official journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists.

The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** will provide a national archive to high quality papers that deal with tumors of

female genital tract and related organs, and with the benign and malignant diseases of the breasts. Reports of investigations relating to any aspect of these fields, including etiology, epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, follow-up and basic science will be considered. Such contributions may come from any of the disciplines with interests in gynecologic oncology.

The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** will publish original articles, invited reviews, brief reports, papers focusing on the history and on the professional aspect of the specialty, news, comments, critique, book reviews and letters. Education with particular emphases on continuing medical education is one of the major aims of the journal.

The language of the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** is basically Hungarian. However, paper written in English will also be accepted.

The original manuscript together with a coverage letter must be submitted to the Editor-in-Chief (Péter Bösze, M.D. 1302 Budapest, P.O. Box 46, Hungary. Tel./fax: (36-1) 275-2172, E-mail address: bosze@mail.mata.hu). The authors are encouraged to E-mail their manuscript or submit the article on a floppy disc with adequate labelling and information (3 1/2 diskette in IBM MS-DOS). In either case an accurate hard-copy print-out must accompany. The Editor-in-Chief requires the original manuscripts and the cover letters. By signing the cover letter, the authors certify that the same work has not been published, that it is not under consideration for publication elsewhere, that its submission for publication has been approved by all of the authors, and that any cited as a source of personal communications has approved such citation. By signing the cover letter, the authors transfer the copyright to the Publisher. Manuscript decision will be based on peer review.

Articles and any other material published in the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** represent the opinions of the author(s) and should not be construed to reflect the opinions of the Editors and the Publisher.

