

Genetische Veränderungen in Endometrium- und Ovarialkarzinomen

Norbert Arnold¹, Marion Kiechle²

1) Onkologisches Labor, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Kiel

2) Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, der Technischen Universität München

Zusammenfassung

Das Endometriumkarzinom ist einer der häufigsten Genitaltumoren der Frau. Durch die Abgrenzung klar definierter Vorstufen in der Entwicklung zum Karzinom, bietet sich hier die Möglichkeit, den Entwicklungsprozess genauer zu analysieren. In 20-30% der Fälle ist das Endometriumkarzinom mit dem Phänotyp der Mikrosatelliten-Instabilität assoziiert. Während die zyto- und molekular-zytogenetischen Daten noch ein sehr heterogenes Bild zeigen, konnte auf molekularer Ebene das PTEN-Gen als am häufigsten alteriert identifiziert werden. Beim Ovarialkarzinom kristallisiert sich dahingegen auf molekular-zytogenetischer Ebene ein einheitliches Muster heraus, das als Ausgangspunkt für die Kartierung der in diesen Prozess involvierten relevanten Gene dient. Da für das Ovarialkarzinom krankheitsspezifische Frühsymptome weitgehend fehlen und auch keine zuverlässigen Früherkennungsmethoden existieren, besteht die Notwendigkeit für Marker, die sich zur Früherkennung eignen und als Prognosefaktoren einsetzbar sind. In dieser Hinsicht gibt es mit p21, p53 und Kallikrein 11 sehr gute Ansätze.

Schlüsselwörter

Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, CGH, genetische Marker

Summary

Endometrial cancer is one of the frequent tumors of the gynaecological malignancies. Due to the clear definition as different histomorphological stages during carcinogenesis, they are an appropriate model in studying tumorigenesis. Microsatellite instability is one of the genetic alterations observed in 20-30% of endometrial cancers. However, with the exception of PTEN alteration cyto- and molecularcytogenetic data revealed a heterogenous picture. In ovarian cancer molecular cytogenetic analysis revealed a more homologue picture providing several entry points for the isolation of genes involved in the development and progression of ovarian cancer. Due to the absence of specific symptoms in the onset of the disease and the lack of an effective early detection method, tumor markers for the early detection and as prognostic factors of ovarian cancer are required. In respect thereof p21, p53 and kallikrein 11 are promising factors for the future.

Keywords

Endometrial cancer, ovarian cancer, CGH, genetic marker

Einleitung

Klinik des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom ist mit einer Inzidenz von 24,7 / 10⁵ Frauen pro Jahr die häufigste maligne Erkrankung des Genitaltraktes der Frau. Die altersstandardisierte Mortalität beträgt 3,4 / 10⁵. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren, der Altersgipfel zwischen 65 und 70 Jahren, das mediale Sterbealter bei 73 Jahren. Die Erkrankung lässt sich in zwei Formen einteilen, die wahrscheinlich über unterschiedliche Wege entstehen. Die seltenere, aber hoch aggressive, seröse Variante entwickelt sich hormonunabhängig, wohingegen die überwiegende Zahl (80%) der Tumoren durch Östrogen beeinflusst wird und sich histologisch als endometriales Adenokarzinom darstellt. Bei letzter Variante sind morphologisch klar definierte Vorstufen (Hyperplasien) in der Entwicklung zum Endometriumkarzinom erkennbar. Die Stadien werden in einfache Hyperplasien, komplexe Hyperplasien und komplexe Hyperplasien mit Atypie klassifiziert (Kurman et al. 1994). Das Risiko der Weiterentwicklung einer Hyperplasie zu einem invasiven Karzinom hängt dabei von der Anwesenheit atypischer Zellen ab. Einfache Hyperplasien gehen mit einem 1%igen Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms einher, wogegen das Risiko bei sogenannten komplexen Hyperplasien mit atypischen zytologischen Befunden bis auf 45% ansteigt (Kurman et al. 1985; Baak et al. 1992). Letztere werden als direkte

Tab 1 Einteilung der Ovarialkarzinome nach FIGO Stadium, prozentuale Anteil an diagnostizierten Tumoren und 5 Jahresüberlebensraten

FIGO	Charakterisierung	Häufigkeit (%)	5-Jahres-Überleben (%)
I	Tumor begrenzt auf Ovarien a) ein Ovar betroffen, Kapsel intakt b) beide Ovarien betroffen, Kapsel intakt c) Tumorzellen in Aszites	15	80-90
II	Tumorausbreitung im Becken a) Befall von Uterus und/oder Tuben b) Befall anderer Beckenorgane c) Tumorzellen in Aszites	15	40-60
III	Peritoneale Metastasen über das Becken hinaus a) mikroskopischer Nachweis b) Tumorgöße = 2 cm	65	10-15
IV	Fernmetastasen (außer Peritonealmetastasen)	5	<5

Vorläufer des Endometriumkarzinoms betrachtet.

Klinik des Ovarialkarzinoms

Nach den auf der Website (<http://www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM>) des Robert-Koch-Institutes (Stand 1997; Zweite Auflage 1999) veröffentlichten Zahlen erkrankten in Deutschland jährlich etwa 7.700 Frauen am Ovarialkarzinom. Damit entfallen auf diese Krebserkrankung 4-5% aller bösartigen Neubildungen bei Frauen. Jedoch ist bei annähernd gleicher Erkrankungshäufigkeit wie beim Gebärmutterkörper- (Corpus uteri) und Gebärmutterhalskrebs (Cervix uteri) die Sterblichkeit etwa doppelt so hoch. Trotz Rückgangs der Inzidenz bei jüngeren Frauen sind die Erkrankungsraten über alle Altersgruppen insgesamt betrachtet in den letzten 20 Jahren in Deutschland nahezu konstant. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren.

Da Ovarialkarzinome sich lange asymptomatisch verhalten, begründet sich die schlechte Prognose beim Ovarialkarzinom vor allem darauf, dass die Diagnose spät gestellt wird. Bei Erstdiagnose sind ca. 65%-75% der Tumoren schon den FIGO-Stadien III-IV zuzuordnen, da neben dem Fehlen von frühen Symptomen auch verlässliche Screeningverfahren fehlen. Die momentan verwendeten Tumormarker, wie CA-125, sind für eine Früherkennung weder ausreichend sensitiv noch spezifisch (Jacobs et al. 1993). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur etwa 35% (Stadium I: ca. 80-90%, Stadium II: 40-

60%), Stadium III: 10-15% und Stadium IV <5%), das heißt 2 von 3 Frauen überleben die ersten 5 Jahre nach der Diagnosestellung nicht (Tabelle 1). Daraus ableitbar ist, dass dem Stadium bei Diagnose eine wesentliche Bedeutung als prognostischer Faktor zukommt (Holschneider und Berek, 2000).

Über die Ursachen von Eierstockkrebs ist wenig bekannt. Ähnliche geografische Verteilungsmuster in Europa beim Brust-, Gebärmutterkörper- und Ovarialkarzinom unterstützen die Vermutung einer ähnlichen Ätiologie bei diesen drei Krebserkrankungen. Kinderlose und spätgebärende Frauen scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben. Demgegenüber führt die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer Senkung des Krebsrisikos. Der protektive Effekt ist direkt proportional zur Dauer der Einnahme. Diese Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass jede Ovulation mit nachfolgend notwendiger Proliferation des ovariellen Oberflächenepithels zur Regeneration kleiner entstandener Läsionen das Krebsrisiko steigert. In diesem Kontext senken auch späte Menarche, frühe Menopause, Schwangerschaften und lange Stillzeiten durch Reduzierung der Ovulationsrate das Erkrankungsrisiko (Holschneider und Berek, 2000; Pfeleiderer et al. 2000). Neben der Zahl der Eisprünge als Risikofaktor gehen neuere Hypothesen davon aus, dass auch Entzündungsprozesse an der Entstehung von Ovarialkarzinomen beteiligt sind (Ness und Cottreau, 1999)

95% der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf. Die restlichen 5% der Fälle haben einen familiären Hintergrund und treten im Rahmen von Brust- Ovarialkarzinomsyndromen, seitenspezifischen Ovarialkarzinomsyndrom und Lynch II Syndrom auf. In den westlichen Industrieländern liegt das Risiko für eine Frau an einem Ovarialkarzinom zu erkranken bei 1-1.5% und steigt auf 5-7% wenn nahe Verwandte (Mutter, Schwester, Tochter) betroffen sind.

Genomanalyse bei Tumoren

Krebs ist eine komplexe Erkrankung. Obwohl Umwelteinflüsse und andere epigenetische Faktoren eine Rolle in der Tumorentstehung spielen, ist heutzutage unbestritten, dass Störungen und Dysregulationen im Genom als Ursache der Krebsentstehung angesehen werden können, und somit das Karzinom als eine genetische Erkrankung betrachtet werden kann. Wechselwirkungen sowohl zwischen Umweltfaktoren und Genen, als auch innerhalb verschiedener Gene erhöhen das Krebsrisiko. Diese Veränderungen können Gene betreffen, die in der Kontrolle des Zellzyklus, der DNA-Reparatur und genomischen Stabilität, der Zelladhäsion, der Angiogenese und der transmembranen Signalübertragung involviert sind. Eine große Anzahl dieser Onkogene und Tumorsuppressorgene wurden bis heute schon identifiziert, jedoch zeigen neuere genomische Analyseverfahren (z.B. CGH, auf SMART-Technologie basierende subtraktive cDNA Hybridisierungsverfahren, Differential Display und Array Analysen),

dass es noch viele in diesen Prozessen involvierte Gene zu entdecken gibt. Studien belegen, dass mehr als 30% des Genoms solider Tumore aneuploide Karyotypen mit komplexen chromosomalen Veränderungen aufzeigen (Li et al. 2000) und pro Tumor die Anzahl der genomischen Mutationen bis zu 10^3 - 10^5 betragen kann (Loeb und Christians, 1996; Cheng und Loeb, 1997, Loeb und Loeb, 2000). Die Herausforderung der Tumorforschung liegt darin, die essentiellen, tumorrelevanten genomischen Veränderungen von den begleitenden Veränderungen zu unterscheiden, die betroffenen Gene zu identifizieren und ihre Rolle im Tumorgeschehen aufzuklären.

Ein Weg ist die vergleichende Analyse verschiedener Tumore ein und derselben Entität und die Identifizierung der genomischen Regionen, die gehäuft verändert sind. Es wurde bis heute eine große Anzahl solcher Regionen in den verschiedensten Tumoren identifiziert und in Datenbanken erfasst (z.B. Mitelman et al. 2001). Jedoch sind die funktionellen Bedeutungen vieler dieser Veränderungen unbekannt. Für das Verständnis des Tumorgeschehens ist dies jedoch eine unabdingbare Voraussetzung.

Das Erkennen genomisch veränderter Regionen und veränderter Expressionsprofile wird durch die Anwendung neuerer molekularer und molekular-zytogenetischer Techniken forciert (Gray und Collins, 2000).

Alterationen beim Endometriumkarzinom

Die phenotypisch klassifizierbaren Vorstufen, die sich in ihrem malignen Potential unterscheiden, bieten die Möglichkeit, den mehrstufigen Übergang zum Adenokarzinom des Endometriums zu studieren. Welche genetischen Veränderungen mit der Karzinogenese im einzelnen einhergehen, ist noch weitgehend ungeklärt. Eine Gruppe der sporadischen Endometriumkarzinome ist mit dem Phänotyp der Mikrosatelliten-Instabilität (MI) assoziiert, der in etwa 20-30% der Fälle auftritt (Gurin et al. 1999). Der MI-Phänotyp ist bereits in prämaligen

Vorstufen des Karzinoms nachweisbar und geht auf Defekte in „DNA-Mismatch“-Reparaturgenen zurück (Mutter et al. 1996). Infolge des MI-Status in der Zelle häufen sich Replikationsfehler in Mikrosatellitenbereichen des Genoms an. Falls „repeat tracts“ in kodierenden Bereichen betroffen sind, führt dies beispielsweise zu einer Inaktivierung wichtiger Reparatur- und Zellzykluskontrollgene, wie z.B. bei TGF β RII und Bax (Duval und Hamlin, 2002). Neben diesem Phänomen werden noch 3 weitere Haupt-routen vermutet, über die der Übergang von frühen Vorstufen zum Endometriumkarzinom ablaufen könnte (Matias-Guiu et al. 2001). In bis zu 30% der Endometriumkarzinome werden Mutationen in K-Ras bzw. β -Catenin gefunden, die verschiedene Signaltransduktionswege verändern. Die überwiegende Zahl der Mutationen wurde jedoch im Tumorsuppressorgen PTEN beschrieben. In den verschiedenen Studien werden Veränderungen im PTEN-Gen in 20-55% der endometrialen Hyperplasien sowie in 33-83% der invasiven Karzinome (Mutter et al. 2000) aufgezeigt. Ferner ließ sich eine fehlende oder zumindest erniedrigte Expression von PTEN sowohl in hyperplastischen Läsionen des Endometriums, als auch in fast allen Tumoren nachweisen (Mutter et al. 2000). Das Auftreten von PTEN-Defekten geht teilweise mit dem Phänotyp der Mikrosatelliteninstabilität einher, was damit erklärt werden kann, dass das PTEN-Gen Mikrosatellitenregionen in seiner kodierenden Sequenz beinhaltet und damit ein Zielgen für die Mikrosatelliteninstabilität darstellt. Darüberhinaus sind epigenetische Prozesse (abnormale Promoter-Methylierung) bei der Inaktivierung von PTEN denkbar (Matias-Guiu et al. 2001).

Zytogenetische Analysen von Endometriumkarzinomen zeigen bis dato allerdings ein sehr heterogenes und z.T. widersprüchliches Bild. In früheren Untersuchungen von Endometriumkarzinomen (Shah et al. 1994; Bardi et al. 1995; Sirchia et al. 1997; Sonoda et al. 1997) wurden Strukturaberrationen von Chromosom 1 und Trisomien der Chromosomen 10 und 7

häufig beschrieben. Wiederum andere Arbeitsgruppen entdeckten mittels Loss of Heterozygosity-Analysen (LOH-Analysen) Verluste von 10q-Material (Peiffer et al. 1995; Nagase et al. 1997), was auf Deletionen in der PTEN -Region (10q23) hindeuten könnte. Mit Ausnahme von 10q wurden in den einschlägigen Arbeiten kaum übereinstimmende Verluste an chromosomalem Material beschrieben. Mittels der comparativen genomischen Hybridisierung (CGH) durchgeführte Untersuchungen zeigten spezifische Amplifikationen in 1q und 8q (Pere et al. 1998; Sonoda et al. 1997; Suzuki et al. 1997). Jedoch konnte eine Korrelation zwischen chromosomaler Aberrationen und Tumorprogression nicht gezogen werden. Suehiro et al. (2000) stellten fest, dass zusätzlich zum Lymphknotenstatus und dem Befall der Zervix Verluste einer oder mehrerer chromosomaler Regionen von 9q32-q34, 11q23 oder Xq12-q24 mit dem Überleben der Patientinnen korrelierten. Diese Veränderungen konnten nur bei Patientinnen mit kurzer Überlebenszeit nachgewiesen werden. Trotz allem bleibt jedoch die Beurteilung der Ergebnisse aus den zytogenetischen Untersuchungen schwierig, da insbesondere fortgeschrittene Endometriumkarzinome sehr komplexe, nicht interpretierbare Karyotypen (mit Ausnahme der MI-assoziierten Karzinome) aufweisen (Sirchia et al. 1997). Aus den oben genannten Gründen erscheint es sinnvoll, Frühstadien des Adenokarzinoms heranzuziehen, die weniger komplexe genetische Imbalanzen aufweisen. In einer ersten Studie dieser Art konnten mit der Technik der CGH an mikrodisssektierten, prä-malignen Läsionen des Endometriums spezifische genetische Aberrationen auf 1p, 16p und 20q nachgewiesen werden (Kiechle et al. 2000). Diese Regionen bieten Ausgangspunkte für weitergehende Feinkartierungen zur Detektion möglicher tumorrelevanter Gene.

Genetische Veränderungen beim Ovarialkarzinom

CGH-Daten verschiedener Gruppen zeigten wiederkehrende Aberrationen, wobei die Chromosomenarme 1q, 8q,

3q, 19p, 19q und 20q bei den Überrepräsentationen und 4q, 13q und 18q bei den Unterrepräsentationen am häufigsten beobachtet wurden (Iwabuchi et al. 1995; Arnold et al. 1996; Sonoda et al. 1997; Tapper et al. 1997; Kiechle et al. 2001). Neuere CGH-Daten an Ovarialkarzinomen bei chinesischen Frauen zeigten ebenfalls eine weitgehende Übereinstimmung in den publizierten signifikanten Regionen (Sham et al. 2002).

Der Grad der Differenzierung der Tumorzellen zeigt eine signifikante Korrelation mit den CGH-Profilen. Der Vergleich der Ergebnisse bei gut differenzierten Tumoren (Grad 1) mit undifferenzierten Tumoren (Grad 3) ergab bei den ersteren ein signifikant geringeres genetisches Ungleichgewicht als bei letzteren. Die hohe Anzahl und das Ausmaß der Veränderungen dürfte eine allgemeine genomische Instabilität in diesen entdifferenzierten Tumoren widerspiegeln. Mit Hilfe der multivariaten Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass 11p und 13q Deletionen wie auch 8q und 7p Amplifikationen signifikant häufiger in entdifferenzierten Tumoren zu finden waren. Durch diese strenge Korrelation besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese Regionen Gene beinhalten, die mit der Tumorprogression und der Entwicklung anaplastischer und aggressiver Tumore assoziiert sind (Kiechle et al. 2001).

Für die Bereiche 3q26 wird *PIK3CA* (Shayesteh et al. 1999), 8q24 *MYC* und 19q *AKT2* als aussichtsreichste Kandidaten evaluiert. Gesicherte Erkenntnisse über eine Involvierung in die Pathogenese des Ovarialkarzinoms bestehen für *BRCA1*, *BRCA2*, *p16*, *p21* und *p53*. Mutationen in *BRCA1* finden sich bei 42% der Familien, in denen gehäuft Mamma- und Ovarialkarzinome, insbesondere in jüngeren Jahren, auftreten. Das Auftreten von Ovarialkarzinomen in Familienkonstellationen mit gehäuften Mammakarzinomen lässt die Wahrscheinlichkeit der Detektion von Mutationen in *BRCA1* auf über 50% ansteigen (Meindl et al. 2002). Neuere Untersuchungen zeigten, dass ein Verlust der *BRCA1*-Funktion und eine

weitere Mutation in *p53* eine wahrscheinliche Voraussetzung für die *BRCA*-assoziierte Tumorentwicklung bei Ovarialkarzinomen bilden (Reedy et al. 2001). Weiterhin haben 83% der Patientinnen, die nicht auf eine Chemotherapie ansprechen eine Mutation im *p53* Gen. Insbesondere korreliert der *p53* Status mit der Sensitivität auf die Behandlung mit Cisplatin (Kigawa et al. 2001). In 50% der Fälle, in denen in Ovarialkarzinomen keine Alteration in *p53* nachweisbar ist, tritt ein Verlust der *p16*-Expression auf. Dieser Befund korreliert sehr gut mit der Annahme, dass bei Inaktivierung eines anderen G1-Kontrollgens wie *p16*, eine weitere Inaktivierung von *p53* in der Pathogenese des Ovarialkarzinoms von geringerer Bedeutung ist (Havrilesky et al. 2001).

Ausblick

Da insbesondere für das Ovarialkarzinom krankheitsspezifische Frühsymptome weitgehend fehlen und auch keine zuverlässige Früherkennungsmethode existiert, wird in den meisten Fällen die Diagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium gestellt. Deshalb besteht die Notwendigkeit, neue Marker zu identifizieren, die eine individuelle Prognose einer Patientin besser einschätzen lassen, eine prädiagnostische Aussage über das Ansprechen einer Chemotherapie ermöglichen und sich zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms eignen. Bei der Früherkennung wären genetische Marker sinnvoll, die signifikante Unterschiede in den Serumwerten von betroffenen und nicht betroffenen Frauen zeigen würden. Ein derartiger Marker wäre komplikationslos und einfach in die Diagnostik der klinischen Routinelabors integrierbar. Neuere Ergebnisse deuten an, dass einige in Bezug zum Ovarialkarzinom identifizierte genetische Faktoren diese Bedingungen erfüllen könnten. Zum Beispiel scheinen kombinierte immunhistochemische Analysen auf *p21* und *p53* sehr gute Indikatoren in Punkto Überleben und Prognose zu sein. So war bei Patientinnen, deren Tumore eine Anfärbung mit *p21* jedoch nicht mit *p53* aufweisen, im Gegensatz zur Gruppe mit anderen *p21/p53* Färbekonstellation nach 5 Jahren kein Rezidiv nach-

weisbar (Geisler et al 2001). Neben *CA-125* bieten sich nach neuesten Untersuchungen Kallikrein 11 und andere Mitglieder aus der Kallikrein-Gen-Familie als vielversprechende Serummarker an. In 70% der Frauen mit Ovarialkarzinomen konnten erhöhte Serumwerte von Kallikrein 11 nachgewiesen werden (Diamandis et al. 2002). Prostatin, welches ebenfalls ein neuer Marker für die Diagnose und das Management von Ovarialkarzinomen darstellt, gewinnt in einer neueren Analyse mit einer Kombinationsanalyse mit *CA125* an Bedeutung. *CA125* und Prostatin haben für sich allein eine Sensitivität von 64,9% beziehungsweise 51,4%. Die Kombination der Werte im gleichen Probenmaterial erhöht die Sensitivität auf 92% mit einer Spezifität von 94% (Mok et al 2001). Eine Weiterentwicklung stellt das von Petricoin et al (2002) vorgestellte Verfahren dar, in dem nicht nur einzelne Serummarker sondern ein Muster von Proteinen, das Krebspatientinnen von Gesunden unterscheidet, analysiert wird. Dabei ist das Muster und der Algorithmus zur Identifikation der Tumorpatientinnen und nicht das einzelne Protein entscheidend.

Literatur

- Arnold N, Hagele L, Walz L, Schempp W, Pfisterer J, Bauknecht T, Kiechle M (1996) Overrepresentation of 3q and 8q material and loss of 18q material are recurrent findings in advanced human ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 16:46-54.
- Baak JPA, Wisse-Brekkelmans ECM, Fleege JC, Putten HWHM van der, Bezemer PD (1992) Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia by means of morphological and morphometrical features. *Pathol Res Pract* 188:856-859.
- Bardi G, Pandis N, Schousboe K, Holund B, Heim S (1995) Near-diploid karyotypes with recurrent chromosome abnormalities characterize early stage endometrial cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 80:110-114.
- Cheng KC, Loeb LA (1997) Genomic stability and instability: a working paradigm. *Curr Top Microbiol Immunol* 221:5-18.
- Diamandis EP, Okui A, Mitsui S, Luo LY, Soosai-pillai A, Grass L, Nakamura T, Howarth DJ, Yamaguchi N (2002) Human kallikrein 11: a new biomarker of prostate and ovarian carcinoma. *Cancer Res* 62:295-300.

- Duval A, Hamelin R (2002) Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability. *Cancer Res* 62:2447-2454.
- Geisler HE, Geisler JP, Miller GA, Geisler MJ, Wiemann MC, Zhou Z, Crabtree W (2001) p21 and p53 in ovarian carcinoma: their combined staining is more valuable than either alone. *Cancer* 92: 781-786.
- Gray JW, Collins C (2000) Genome changes and gene expression in human solid tumors. *Carcinogenesis* 21:443-452.
- Gurin CC, Federici MG, Kang L, Boyd J (1999) Causes and consequences of microsatellite instability in endometrial cancer. *Cancer Res* 59:462-466.
- Havrilesky LJ, Alvarez AA, Whitaker RS, Marks JR, Berchuck A (2001) Loss of expression of the p16 tumor suppressor gene is more frequent in advanced ovarian cancers lacking p53 mutations. *Gynecol Oncol* 83:491-500.
- Holschneider CH, Berek JS (2000) Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 19:3-10.
- Iwabuchi H, Sakamoto M, Sakunaga H, Ma YY, Carcangiu ML, Pinkel D, Yang-Feng TL, Gray JW (1995) Genetic analysis of benign, low-grade, and high-grade ovarian tumors. *Cancer Res* 55:6172-80.
- Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, Grudzinskas JG, Oram D (1993) Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography [see comments]. *Br Med J* 306:1030-1034.
- Kiechle M, Hinrichs M, Jacobsen A, Lüttges J, Kommos F, Arnold N (2000) Genetic imbalances in precursor lesions of endometrial cancer detected by CHG. *Am J Pathol* 156:1827-1833.
- Kiechle M, Jacobsen A, Schwarz-Boeger U, Hedderich J, Pfisterer J, Arnold N (2001) Comparative genomic hybridization detects genetic imbalances in primary ovarian carcinomas as correlated with grade of differentiation. *Cancer* 91:534-40.
- Kigawa J, Sato S, Shimada M, Takahashi M, Itamochi H, Kanamori Y, Terakawa N (2001) p53 gene status and chemosensitivity in ovarian cancer. *Hum Cell* 14:165-171.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ (1985) The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study of „untreated“ hyperplasias in 170 patients. *Cancer* 56:403-412.
- Kurman RJ, Mazur MT (1994) Benign diseases of the endometrium. In *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Edited by Kurman RJ. New York-Berlin-Heidelberg: Springer, pp 367-410.
- Li R, Sonik A, Stindl R, Rasnick D, Duesberg P (2000) Aneuploidy vs. gene mutation hypothesis of cancer: Recent study claims mutation but is found to support aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:3236-3241.
- Loeb LA, Christians FC (1996) Multiple mutations in human cancers. *Mutat Res* 350: 279-286.
- Loeb KR, Loeb LA (2000). Significance of multiple mutations in cancer. *Carcinogenesis* 21: 379-385.
- Matias-Guiu X, Catusas L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, Munoz J, Arguelles R, Machin P, Prat J (2001) Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 32:569-577.
- Meindl A for the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (2002) Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer* 97:472-480.
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F (2001) Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
- Mok SC, Chao J, Skates S, Wong KK, Yiu GK, Muto MG, Berkowitz RS, Cramer DW (2001) Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology. *J Natl Cancer Inst* 93:1458-1464.
- Mutter GL, Boynton KA, Faquin WC, Ruiz RE, Jovanovic AS (1996) Allelotype mapping of unstable microsatellites establishes direct lineage continuity between endometrial precancers and cancer. *Cancer Res* 56:4483-4486.
- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP, Eng C (2000) Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 92:924-30.
- Nagase S, Yamakawa H, Sato S, Yajima A, Horii A (1997) Identification of a 790-kilobase region of common allelic loss in chromosome 10q25-q26 in human endometrial cancer. *Cancer Res* 57:1630-1633.
- Ness RB, Cottreau C (1999) Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1459-1467.
- Peiffer SL, Herzog TJ, Tribune DJ, Mutch DG, Gersell DJ, Goodfellow PJ (1995) Allelic loss of sequences from the long arm of chromosome 10 and replication errors in endometrial cancers. *Cancer Res* 55:1922-1926.
- Pere H, Tapper J, Wahlström T, Knuutila S, Butzow R (1998) Distinct chromosomal imbalances in uterine serous and endometrioid carcinomas. *Cancer Res* 58:892-895.
- Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA (2002) Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 359:572-577.
- Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G (2000) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag.
- Reedy MB, Hang T, Gallion H, Arnold S, Smith SA (2001) Antisense inhibition of BRCA1 expression and molecular analysis of hereditary tumors indicate that functional inactivation of the p53 DNA damage response pathway is required for BRCA-associated tumorigenesis. *Gynecol Oncol* 81:441-446.
- Shah NK, Currie JL, Rosenshein N, Campbell J, Long P, Abbas F, Griffin CA (1994) Cytogenetic and FISH analysis of endometrial carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 73:142-146.
- Sham JST, Tang TCM, Fang Y, Sun L, Qin L-X, Wu Q-L, Xie D, Guan X-Y (2002) Recurrent chromosome alterations in primary ovarian carcinoma in Chinese woman. *Cancer Genet Cytogenet* 133:39-44.
- Shayesteh L, Lu Y, Kuo WL, Baldocchi R, Godfrey T, Collins C, Pinkel D, Powell B, Mills GB, Gray JW (1999) PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat Genet* 21:99-102.
- Sirchia SM, Pariani S, Rossella F, Garagiola I, De Andreis C, Bufamante G, Zannoni E, Radaelli U, Simoni G (1997) Cytogenetic abnormalities and microsatellite instability in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 94:113-119.
- Sonoda G, du Manoir S, Godwin AK, Bell DW, Liu Z, Hogan M, Yakushiji M, Testa JR (1997) Detection of DNA gains and losses in primary endometrial carcinomas by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 18:115-125.
- Sonoda G, Palazzo J, du Manoir S, Godwin AK, Feder M, Yakushiji, Testa JR (1997) Comparative genomic hybridization detects frequent overrepresentation of chromosomal material from 3q26, 8q24, and 20q13 in human ovarian carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 20:320-28.
- Suehiro Y, Umayahara K, Ogata H, Numa F, Yamashita Y, Oga A, Morioka H, Ito T, Kato H, Sasaki K (2000) Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in patients with endometrioid carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 29:75-82.
- Suzuki A, Fukushima S, Nagase S, Ohuchi N, Satomi S, Horii A (1997) Frequent gains on chromosome arms 1q and/or 8q in human endometrial cancer. *Hum Genet* 100:629-636.
- Tapper J, Butzow R, Wahlstrom T, Seppala M, Knuutila S (1997) Evidence for divergence of DNA copy number changes in serous, mucinous and endometrioid ovarian carcinomas. *Br J Cancer* 75:1782-1787.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Norbert Arnold
 Onkologisches Labor
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
 Universitätsklinikum Kiel
 Michaelisstr. 16
 D-24105 Kiel
 Tel. 0049-431-597-2173
 Fax 0049-431-597-2539
 nknarnold@email.uni-kiel.de