

Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Zavod za ginekološku onkologiju

## **RADIOTERAPIJA U LIJEČENJU RAKA JAJNIKA** **RADIOTHERAPY IN OVARIAN CANCER TREATMENT**

*Višnja Matković*

*Pregled*

*Ključne riječi:* rak jajnika, zračenje

**SAŽETAK.** Zračenje kao nastavak liječenja raka jajnika nakon primarnog kirurškog zahvata indicirano je u male skupine bolesnica. Može se primijeniti u svih bolesnica stadija Ic, II i III uz pretpostavku da nema rezidualnog tumora i/ili su prisutni znaci mikroskopske bolesti (pozitivan ispirak). U uznapredovalim ovarijskim karcinomima, kada je nakon kemoterapije negativan nalaz na ponovljenoj laparotomiji, treba razmotriti nastavak liječenja zračenjem ako je prisutan visoki rizik za recidiv bolesti (bolesnice starije od 50 godina sa slabo diferenciranim tumorima – G III, te velikim razidualnim masama nakon incijalne operacije). Histološki tip tumora i stupanj diferencijacije uz stadij bolesti važni su čimbenici u određivanju vrste liječenja. Tumori svijetlih stanica i slabo diferencirani tumori trebaju prvenstveno biti liječeni kemoterapijom, dok je za ostale vrste tumora i zračenje prihvatljiv modalitet liječenja. Usprkos brojnih studija objavljenih u posljednjih dvadeset godina uloga zračenja u liječenju raka jajnika nije posve razjašnjena.

*Review*

*Key words:* ovarian cancer, radiotherapy

**SUMMARY.** Radiotherapy as treatment modality after initial surgery is indicated in small selected patient group. It could be applied in all patients in stages Ic, II and III, in cases where no residual tumor was left and/or microscopic disease was present (positive peritoneal washing). For cases of advanced ovarian carcinomas, where there were no signs of disease after chemotherapy on second laparotomy, radiotherapy should be considered for high risk patients: age over 50 with poor differentiated tumors – G III, and patients with massive residual tumors after initial surgery. Histological tumor type, differentiation level, as well as the stage of disease are important factors to make decision about the treatment modality. For clear cell carcinomas and poor differentiated tumors chemotherapy should be the treatment of choice, wherever in other cases radiotherapy is acceptable treatment option. Despite the large number of studies published in past 20 years, the role of radiotherapy in ovarian cancer treatment is not completely clear.

### **Uvod**

U većine bolesnica s rakom jajnika nakon primarne operacije indicirana je daljnja terapija (kemoterapija i/ili zračenje) zbog visokog postotka recidiva.

Preživljenje bolesnica s epitelnim tumorima jajnika ovisi o dobi, stadiju bolesti, stupnju diferencijacije tumora, veličini rezidualne bolesti na kontrolnoj (second-look) operaciji te općem stanju bolesnice.

Ako se promatra preživljenje bolesnica prema dobi bez obzira na stadije vidi se da je petogodišnje preživljenje bolesnica mlađih od 50 godina oko 40% dok je u onih starijih od 50 godina svega 15%. Petogodišnje preživljenje u *stadijima* I. i II. je od 80–100% ovisno o stupnju diferencijacije tumora, u stadiju III. A je 30–40%, a u III. B svega 20% dok za stadije III. C- IV. je samo 5%. S obzirom na *stupanj diferencijacije* (svi stadiji) petogodišnje preživljenje je: GI 40%, GII 20%, GIII 5–10%. Ostatna bolest u zdjelici, a posebno u gornjem abdomenu također je važan prognostički čimbenik pa je tako petogodišnje preživljenje u bolesnica s mikroskopskim promjenama 40–75%, one s ostatnim tumorom manjim od 2 cm 30–40%, a u onih s većim ostatnim tumorom samo 5%. Nalaz na »second look« operaciji upućuje na potrebu nastavka liječenja jer je preživljenje bolesnica s negativnim nalazom (patološki kompletnih remisija – CR) 50%,

ukoliko postoje znaci mikroskopske bolesti 35%, a ako je tumor vidljiv makroskopski 5%.<sup>1,2</sup>

Uvođenjem kemoterapije cisplatinom nakon operacije kasnih sedamdesetih godina te paklitaksela u ranim devedesetim prošlog stoljeća odgovor na kemoterapiju značajno se povećao kao i dužina preživljenja bolesnica.<sup>3</sup> Uspjelo se postići u 41–76% bolesnica kompletan klinički odgovor, no petogodišnje preživljenje se nažalost nije promijenilo i ostalo je 14–50%. Razlog je u činjenici da samo 50% bolesnica s klinički CR ima i patološku CR. Od tih 50% patoloških CR više od polovice će tijekom vremena razviti recidiv što ovisi o: stadiju, stupnju diferencijacije, veličini rezidualnog tumora nakon operacije i tipu kemoterapije. U želji da se ti rezultati poprave preporuča se terapija zračenjem kao jedan oblik konsolidacijske terapije.<sup>4,5</sup>

### **Tehnike zračenja**

Uloga adjuvantnog liječenja nakon operativnog zahvata u ranijim stadijima raka jajnika (st. I. i II.) do danas nije u potpunosti jasna. Podaci dobijeni iz GOG ispitivanja izdvojili su grupu bolesnica s odličnom prognozom (stadiji I.a i I.b, tumori ograničeni samo na jajnik, dobro diferencirani) u kojih je petogodišnje preživljenje 94–

98% samo s operacijom, pa nikakvo daljnje liječenje nije potrebno (kemoterapija, radioterapija). Za razliku od te skupine bolesnica, postoje bolesnice sa slabo diferenciranim tumorima, u kojih je došlo do ruptуре kapsule ili širenja bolesti po maloj zdjelici (stadiji I.c–II). U tih bolesnica je petogodišnje preživljenje 70–80% s visokim postotkom od 25–40% povrata bolesti. Te bolesnice zahtijevaju daljnju terapiju nakon inicijalne operacije i u njih uz kemoterapiju svakako svoje mjesto ima i radioterapija.<sup>6</sup>

Prvi rezultati o liječenju raka jajnika sežu u 1912. godinu kada je Eyster objavio rezultate o dugoj remisiji bolesnica liječenih »X zrakama«. Usavršavanjem radioterapijske opreme tijekom sredine, a posebno krajem prošlog stoljeća, rezultati liječenja znatno su se poboljšali. U bolesnica s ranim stadijima bolesti peto-desetogodišnje preživljenje iznosilo je 60–80%, dok je u uznapredovalim stadijima koji čine 75% bolesnica bilo 20% odnosno 7%. Zračenje raka jajnika može biti vanjsko (perkutano) ili intraperitonealno (radioaktivni izotopi).<sup>1</sup>

**Vanjsko zračenje** provodi se visokoenergetskim X zrakama. Sklonost raka jajnika da dugo ostaje lokaliziran u trbušnoj šupljini dovela je do upotrebe vanjskog zračenja kao adjuvantne terapije nakon primarne operacije. Zrači se cijeli abdomen, a ne samo područje zdjelice, zbog visokog postotka recidiva u gornjem abdomenu.<sup>7,8</sup> Ispitivanja koja su uspoređivala zračenje zdjelice sa zračenjem cijelog abdomena pokazale su da je zračenje abdomena sa zdjelicom bolje od zračenja same zdjelice, te da je doza od 2250–3000 cGy možda dovoljna za izlječenje i trajnu kontrolu mikroskopskih tumorskih depozita raka jajnika.<sup>9,10</sup>

Postoje dvije tehnike zračenja abdomena: velikim ili otvorenim poljem i »strip« tehnika. Pri zračenju otvorenim poljem čitav abdomen i zdjelica su u jednom polju zračenja. Zračenje se provodi s dva nasuprotna polja (AP i PA) čija je gornja granica 1 cm iznad ošita, donja donji rub obturatornih otvora, a lateralne rub trbušne stijenke. Ukupna doza zračenja takvim poljima je 2250–2500 cGy bez zaštite jetre, ali sa zaštitom oba bubrega kod stražnjeg polja. Dnevna tumorska doza je između 100–120 cGy. Na zračenje abdomena nadovezuje se još i obično zračenje zdjelice u dozi od 2500–2750 cGy.<sup>11</sup> »Strip« tehnika zračenja je znatno složenija i danas uglavnom napuštena. Ovaj način zračenja podrazumijeva niz malih polja zračenja koja se svakodnevno izmjenjuju dok se jednolično ne ozrači cijeli abdomen.

Ukupna doza zračenja potrebna za kontrolu tumorskih depozita raste s veličinom rezidualne tumorske mase. Recidiv u zdjelici nađe se u 45% bolesnica ako je rezidualni tumor veći od 2 cm, a svega u 8% ako je manji. Zaključak je da je doza od 5000 cGy potrebna za kontrolu mikroskopske bolesti.<sup>12</sup> Vjerojatnost uništenja tumora ne ovisi samo o adekvatnosti tumoricidne doze, već i o mogućnosti primjene te doze na sva mjesta proširenosti bolesti bez značajnijeg oštećenja zdravog tkiva uključeno u polje zračenja.

Tolerancija tkiva bubrega i jetre je znatno niža od doze potrebne za kontrolu većih rezidua bolesti i ograničava

ukupnu dozu na cijeli abdomen koja se sigurno može primijeniti. Malo veća tolerancija sluznice tankog crijeva, rektuma i mjehura omogućava apliciranje viših doza, ali ne takvih koje bi mogle sterilizirati tumore veće od 2 cm. Iz tih razloga jedino bolesnice s minimalnom i/ili mikroskopskom bolešću su kandidati za zračenje.

Prednosti vanjskog zračenja u odnosu na intraperitonealno su: bolja raspoređenost doze zračenja, mogućnost boljeg ozračivanja zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova te mogućnost liječenja cijele peritonealne površine bez ograničenja koje mogu izazvati priraslice. Više studija provedenih u bolesnica s uznapredovalim stadijima raka jajnika s minimalnom rezidualnom bolešću (manje od 0,5 cm) pokazalo je da zračenje ima utjecaja na preživljenje. Fuller je objavio rezultate postoperativnog zračenja u bolesnica I.–III. stadija. Bolesnice koje su imale stadije I–III bez rezidualnog tumora ili je on bio manji od 0,5 cm u abdomenu, odnosno manji od 2 cm u zdjelici, imale su desetogodišnje preživljenje od 71%.<sup>13,14</sup>

Za **intraabdominalnu radioterapiju** primjenjuju se radioizotopi zlata (Au-198) i fosfora (P-32). Posljednjih 30 godina radioaktivni P-32 je postao izotop izbora iz nekoliko razloga. Kao čisti beta emiter (ima samo elektronsko zračenje) P-32 s prosječnom energijom od 0,69 MeV-a u usporedbi s 0,32 MeV za zlato (Au-198) omogućava bolje prodiranje u tumor do dubine od 1,5–3 mm. Duzi poluživot (vrijeme koje je potrebno da se intenzitet zračenja smanji za polovicu) od 14,3 dana u odnosu na 2,69 dana za zlato pruža bolju mogućnost prodiranja i kontakta s tumorom. Izostanak gama zračenja smanjuje mogućnost oštećenja organa kao što su jetra, bubrez, tanko i debelo crijevo te daje zaštitu osoblju koje je u dodiru s bolesnicom.<sup>1</sup>

Radioaktivni izotop se razrjeđuje u fiziološkoj otopini i aplicira u trbušnu šupljinu najčešće od šestog postoperativnog dana nadalje. Doza koja se primjenjuje je obično 10–15 mCi i dovoljna je za sterilizaciju mikrodepozita tumorskih stanica po peritoneju. Boye je pokazao da doza od 10 mCi dana intraperitonealno odgovara dozi od 30 Gy danoj vanjskim zračenjem što je vrlo visoka doza za tkiva u trbušnoj šupljini.<sup>15</sup>

Zbog male efektivne dubine zračenja upotreba radioaktivnog fosfora ograničena je na bolesnice s ranim stadijima bolesti ili one s minimalnom rezidualnom bolešću ili bez rezidua nakon operacije. Najveći problem tijekom primjene ovog radiokoloida je da se nikada ne zna točna distribucija po peritonealnoj šupljini kao ni ukupna doza na peritonealnoj površini. U novije vrijeme P-32 se koristi u bolesnica III. stadija koje su primile polikemoterapiju s cisplatinom i koje na »second look« laparotomiji imaju minimalnu ili mikroskopsku bolest (pozitivan ispirak).

## Komplikacije

Komplikacije zračenja cijelog abdomena dijele se na rane i kasne.

**Rana toksičnost** ovisna o dozi vezana je uz gastrointestinalne tegobe i supresiju koštane srži i javlja se vrlo brzo, u roku od nekoliko dana po početku zračenja. Uče-

stalost proljeva, povraćanja i gubitka težine tijekom zračenja pojavljuje se u 78% bolesnica. Trombocitopenija se javlja u 11%, a leukopenija u 21% bolesnica kao izraz supresije koštane srži.

Rane komplikacije vezane uz probavu mogu se prevenirati dijetom i antiemeticima. Rijetko se zbog spomenutih komplikacija prekida zračenje. Do prekida u zračenju dolazi u 23% bolesnica, a 10% njih nikada ne uspije završiti zračenje.

**Kasne posljedice** zračenja javljaju se nekoliko tjedana i mjeseci po prestanku zračenja. Od kasnih komplikacija najčešći je kronični enterokolitis (29%), posljedica kojeg može biti i opstrukcija crijeva. U 3–14% slučajeva potrebna je i kirurška intervencija. Oštećenje bubrega i jetre susreće se vrlo rijetko ako se primjenjuju spomenute doze zračenja uz zaštitu bubrega.<sup>16</sup> Smrtni ishod kao posljedica zračenja javlja se u 0,5% bolesnica.

## Rasprava

Zračenje cijelog abdomena i zdjelice omogućava duže preživljenje u oko 70% bolesnica s epitelnim tumorima jajnika. Te bolesnice imaju samo minimalnu i/ili mikroskopsku bolest u abdomenu i/ili mali volumen rezidualnog tumora u zdjelici (<2 cm). One su izabrane na osnovi prognostičkih čimbenika: stupnja, stadija i prisutnosti rezidualnog tumora. Bolesnice stadija GI, GII. i GIII, pozitivnog ispirka te one s adherentnim tumorima mogle bi biti kandidati za postoperativno zračenje, jer se čak i u tih ranih stadija relaps bolesti javlja u 45% bolesnica.<sup>17</sup>

Preživljenje bolesnica uznapredovalih stadija bolesti ili onih s većim ostatnim tumorom (>2 cm) liječenih zračenjem je vrlo loše i one se ne bi smjele liječiti zračenjem osim u palijativne svrhe. Primijećeno je da učinak palijativnog zračenja može potrajati i više od godinu dana.<sup>18</sup> Recidiv bolesti nakon provedene kemoterapije vrlo se uspješno liječi palijativnim zračenjem. Simptomi vezani uz recidiv su najčešće bol u zdjelici ili krvarenje, ali mogu biti i udaljene metastaze npr. u limfnim čvorovima, mozgu ili grudnom košu. Doza od 44 Gy na područje recidiva ili udaljene metastaze dovodi do odgovora u 79% bolesnica s čak 51% kompletnog odgovora.<sup>19,20</sup>

*Protokoli* koji uključuju zračenje obično se sastoje od tri faze:

1. inicijalna – uključuje operaciju s maksimalnom cito-redukcijom;
2. polikemoterapija s cisplatinom;
3. »second-look« operacija praćena zračenjem cijelog abdomena.<sup>21</sup>

Kombinirana terapija (op+KT+RT) nema svrhe u bolesnica s velikim rezidualnim tumorima prije RT (>1 cm). Oko 50% bolesnica s minimalnom bolešću je bez znakova bolesti od dvije do pet godina poslije zračenja, a slični rezultati su u bolesnica liječenih sistemskom ili intraperitonealnom KT.<sup>22</sup>

*Konsolidacijska terapija* zračenjem uznapredovalih stadija nakon KT je prema novim saznanjima<sup>23</sup> ograničenih vrijednosti. Najveću korist imaju bolesnice s mini-

malnom bolešću, a razlog leži u unakrsnoj rezistenciji stanica na KT-RT.<sup>24</sup> Nekoliko ispitivanja uspješnosti zračenja nakon kemoterapije pokazalo je da takva kombinacija liječenja značajno utječe kako na dužinu preživljenja bolesnica (2,4 godine samo s KT nasuprot 5,7 godina s KT+RT) tako i na slobodni interval bez znakova bolesti (43% bolesnica je bilo bez znakova bolesti pet godina s KT+RT nasuprot 22% samo s KT).<sup>25</sup>

Otkriće novih citostatika (paclitaksel, gemcitabin) te uporaba radiosenzibilizatora (lijekova koji pojačavaju utjecaj zračenja na tumorsku stanicu) možda će poboljšati dosadašnje rezultate liječenja.

Veliki broj radova pokazuje da cisplatina i njeni derivati te taksani nisu samo odlični citotoksični agensi u liječenju raka jajnika već su i vrlo dobri radiosenzibilizatori. No, na žalost do danas nema istraživanja koje je ispitalo kombinaciju taksana sa zračenjem u bolesnica već samo na kulturama stanica raka jajnika.<sup>26</sup>

## Zaključak

Zračenje cijelog abdomena je kao i operacija samo lokalna terapija i jedini pravi odgovor o potrebi takvog pristupa liječenju raka jajnika dat će dobro organizirane randomizirane multicentrične studije koje će usporediti preživljenje bolesnica nakon postoperativne RT s bolesnicama na KT.<sup>27</sup>

## Literatura

1. Markman M, Hoskins WJ. Cancer of the Ovary, New York: Ravena Pres 1993;229–42.
2. Reddy S, Hastell W, Graham J et al. Whole abdomen radiation therapy in ovarian carcinoma: Its role as a salvage therapeutic modality, Gynecol Oncol 1989;35:307–13.
3. McGuire Wp, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. NEJM 1996;334:1–6.
4. Bolis G, Zanaboni F, Vanoli P et al. The impact of whole – abdomen radiotherapy on survival in advanced ovarian cancer patients with minimal residual disease after chemotherapy. Gynecol Oncol 1990;39:150–4.
5. Kucera PR, Berman ML, Treadwell P et al. Whole – Abdominal radiotherapy for patients with minimal residual epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1990;36:338–42.
6. Young RC, Wolton LA, Ellenberg SS et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomised trials. NEJM 1990;322:1021–27.
7. Dembo AJ. Abdominopelvic radiotherapy in ovarian cancer. A 10-year experience. Cancer 1985;55:2285–90.
8. Reddy S, Lee MS, Yordan E et al. Salvage whole abdomen radiation therapy: Its role in ovarian cancer. Int J Radiol Oncol Biol Phys 1993;27:879–84.
9. Macbeth FR, Macdonald H, Williams CJ. Total abdomen and pelvic radiotherapy in the management of early stage ovarian carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:353–8.
10. Hruby G, Bull CA, Langlands AO, Gebski V. WART revisited: the treatment of epithelial ovarian cancer by whole abdominal radiotherapy. Australasian Radiology 1997;41:276–80.

11. Šamija M, Krajina Z, Purišić A. Radioterapija, Zagreb: Školska knjiga, 1996.
12. Morgan L, Chafe W, Mendenhall W, Marcus R. Hyperfractionation of whole-abdomen radiation therapy: Salvage treatment of persistent ovarian carcinoma following chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;31:22–34.
13. Goldberg N, Peschel RE. Postoperative abdominopelvic radiation therapy for ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:245–9.
14. Fuller DB, Sause WT, Plenk HP, Menlove RL. Analysis of postoperative radiation therapy in stage I through III epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:897–905.
15. Boye E, Lindergaard MW, Paus E et al. Whole-body distribution of radioactivity after intraperitoneal administration of P-32 colloids. *Br J Radiol* 1984;57:395–402.
16. Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS et al. Analysis of complications in patients treated with abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:847–51.
17. Quetin P, Marchal C, Hoffstetter S et al. Tolerance and role of irradiation in the treatment of epithelial cancer of the ovary. *Cancer Radiotherapie* 1988;2:366–74.
18. Corn BW, Lanciano RM, Boente M et al. Recurrent ovarian cancer – effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979–83.
19. Corn BW, Lanciano RM, Boente M et al. Recurrent ovarian cancer: effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979–83.
20. Davidson SA, Rubin SC, Mychalczak B et al. Limited-field radiotherapy as salvage treatment of localized persistent or recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:349–54.
21. Bruzzone M, Repetto L, Chiara S et al. Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete response or minimal residual disease at second look. *Gynecol Oncol* 1990;38:392–95.
22. Rothenberg ML, Ozols FR, Steinberg SM et al. Dose-intensive induction therapy with cyclophosphamide, cisplatin and consolidative abdominal radiation in advanced-stage epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:727–34.
23. Peters WA, Blasko JC, Bagley Jr CM et al. Salvage therapy with whole – abdominal irradiation in patients with advanced carcinoma of the ovary previously treated by combination chemotherapy. *Cancer* 1986;58:880–2.
24. Gelblum D, Mychalczak B, Almadrones L, Spriggs D, Barakat R. Palliative benefit of external-beam radiation in the management of platinum refractory epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988;69:36–41.
25. Hoskins PJ, Swenerton KD, Wong F et al. Platinum plus cyclophosphamide plus radiotherapy is superior to platinum alone in »high risk« epithelial ovarian cancer (residual negative and either stage I or II, grade 3 or stage III any grade). *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:134–42.
26. Steren A, Seven BU, Perras J et al. Taxol as a radiosensitizer: a flow cytometric study. *Gynecol Oncol* 1993;50:89–93.
27. Markman M. Multimodality therapy for ovarian cancer. *Advanc Oncol* 1997;14:11–6.

Članak primljen: 18. 03. 2002.; prihvaćen: 13. 05. 2002.

Adresa autora: Mr. sci. dr. Višnja Matković, spec. radioterapije, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Zavod za ginekološku onkologiju, Petrova 13, 10000 Zagreb

## VIJESTI NEWS

### XXIV. ALPE ADRIA MEETING OF PERINATAL MEDICINE

Sopron, Hungary, October 25–26, 2002

#### Program

**1<sup>st</sup> topic: Gestational diabetes.** *Introductory lectures:* W. Walcher et al., Graz (obstetric), B. Peter, Zagreb (pediatric). *Invited obstetric lessons:* T. Bito, Hungary; M. Korkestein et al., Graz; J. Djelmiš, Zagreb; C. Gigli, Gorizia or Y. J. Meir, Trieste; A. Sketelj et al., Ljubljana. *Invited pediatric lessons:* Cattarossi (Tolmezzo), H. Mole, Ljubljana; H. S. Scholz et al., Graz; H. Orvos, Hungary; J. Polak-Babić, Zagreb.

**2<sup>nd</sup> topic: Problem of viability of the fetus.** *Introductory lectures:* J. P. Mandruzzato, Trieste (obstetric), J. Babnik, Ljubljana (pediatric). *Invited obstetric lessons:* V. Cerar et al., Ljubljana, M. Kos and A. Kurjak, Zagreb; G. Maso, Trieste; F. Paulin, Hungary; B. Pertl et al., Graz. *Invited pediatric lessons:* L. Cerar-Kornhauser, Ljubljana; M. Katona, Szeged; F. Macagno, Udine; H. Rosseger and M. Dande, Graz; M. Stanojević et al., Zagreb.

**Special lecture:** Prof. György Bartfai

#### Free communications

#### Informations

The meeting will be held in Sopron, Hungary, at *Hotel Maróni*. There are no *Registration fees*. *Manuscripts of invited lectures and abstracts of free communications* should be sent to Organizing Committee before June 30-th 2002. *Address of Organizing Committee:* Gabor Nemeth, PhD, University of Szeged, Faculty of General Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, H-6701 Szeged, Semmelweis u. 1. Fax: +36 62 545 711; E-mail: nemeth@obgyn.szote.u-szeged.hu.