

TUMÖRER DIAGNOSTISERAS MED CYTOGENETIK

Klinisk betydelse av kromosomavvikelser

Under de senaste tio åren har kunskapen om kromosomförändringar i solida tumörer ökat dramatiskt, vilket fått allt större betydelse för diagnostiken av ett ständigt stigande antal tumörsjukdomar. Kromosombilden kan även ha prognostisk innebörd. I en översikt diskuteras de cytogenetiska fynd som kan ge kliniskt användbar information.

Överväldigande bevis stöder hypotesen att neoplasia på cellnivå är en genetisk sjukdom, såtillvida som förändringar i DNA orsakar den frikoppling från normal tillväxt- och differentieringsreglering som karakteriserar tumörceller. Kromosomundersökningar av neoplastiska celler, huvudsakligen vid leukemi och lymfom, har väsentligt bidragit till denna förståelse. Sålunda har samtliga tumörtyper – benigna såväl som maligna – som studerats tillräckligt ingående visats ha cytogenetiskt påvisbara kromosomavvikelser, av vilka ett stort antal har kunnat förknippas med specifika, morfologiskt definierade un-

dergrupper. I vissa fall föreligger en närmast hundra procentig association mellan en bestämd tumörtyp och en karakteristisk kromosomförändring [1].

Detaljanalys på molekylär nivå av brottpunkterna i de tumörassocierade kromosomavvikelserna har under det senaste decenniet både avsevärt ökat vår förståelse för deras patogenetiska konsekvenser och lett till att ett flertal gener av betydelse för tumöruppkomst kunnat påvisas. Dessa gener omfattar inte bara onkgener och tumörsuppressorgener utan även andra tidigare karakteriserade gener vars betydelse för tumorigenesen varit helt okänd. De cytogenetiska och molekylärgenetiska studierna har klart och tydligt visat att många olika tillväxt- och differentieringsrelaterade gener, ofta transkriptionsfaktorer, är av patogenetisk betydelse, och att aktivering, inaktivering eller omstrukturering av dessa gener kan åstadkommas genom en rad olika mekanismer [2-4]. För närvarande har drygt 100 neoplasiasocierade kromosomavvikelser – majoriteten translokationer – karakteriserats på molekylär nivå [5]. I cirka hälften av fallen har de relevanta generna i båda brottpunkterna

Författare

FELIX MITELMAN
professor, chefsöverläkare

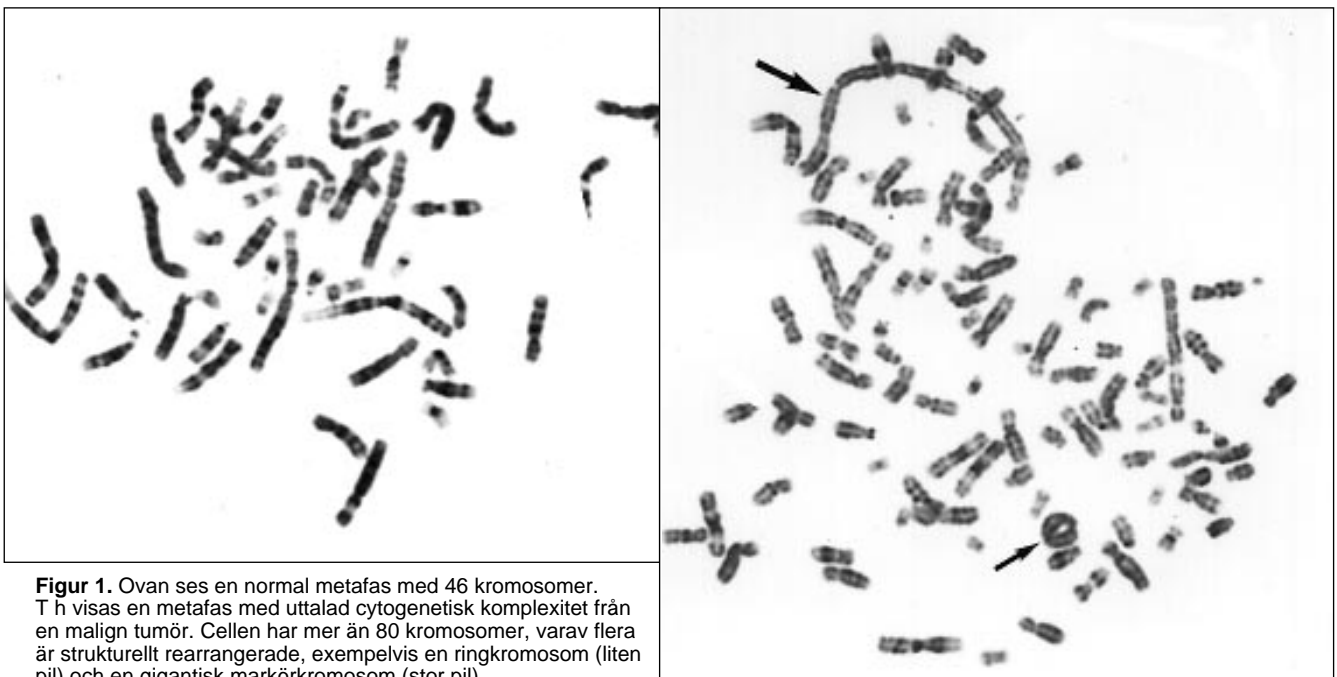
BERTIL JOHANSSON
docent, ST-läkare

NILS MANDAHL
professor, chefgenetiker

FREDRIK MERTENS
docent, ST-läkare; samtliga vid genetiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

identifierats och konsekvenserna av kromosomförändringarna kunnat klargöras på DNA-, RNA- och proteinnivå.

Hand i hand med denna grundforskning, som på ett avgörande sätt breddat vår förståelse för hur kromosomavvikelser kan leda till tumöruppkomst, har kromosombilden fått ökande praktisk klinisk betydelse. På grund av tekniska svårigheter har till helt nyligen användningen av cytogenetisk analys varit begränsad till hematologiska sjukdomar. De senaste åren har emellertid metodologiska förbättringar lett till att även so-



Figur 1. Ovan ses en normal metafase med 46 kromosomer. Till höger visas en metafase med uttalad cytogenetisk komplexitet från en malign tumör. Cellen har mer än 80 kromosomer, varav flera är strukturellt rearrangerade, exempelvis en ringkromosom (liten pil) och en gigantisk markörkromosom (stor pil).

FAKTARUTA 1

Trisomi 7 i icke-neoplastiska vävnadsförändringar

Aterosklerotiska plack
Dupuytrens kontraktur
Kronisk pyelonefrit
Leversteatos
Osteoartros
Peyronies sjukdom
Prostatahyperplasi
Reumatisk synovit
Tyreoideahyperplasi
Varikösa vener

lida tumörer kunnat studeras systematiskt, och resultaten antyder att principerna är desamma som vid leukemi och lymfom [6]: påvisandet av specifika kromosomförändringar ger möjlighet till både skärpt diagnostisk precision och förbättrad prognosbedömning.

Det diagnostiska värdet av kromosomfynden vid tumörsjukdom baseras på två grundläggande principer:

1. Karakteristiska mönster av kromosomavvikelse, framför allt graden av cytogenetisk komplexitet och förekomsten av vissa icke slumpmässiga avvikelser, är associerade med bestämda tumörtyper.

2. Vissa tumörer kännetecknas av karakteristiska, till och med patognomona, avvikelser.

Denna kunskap kan användas för att (a) skilja neoplasi från en icke-neoplastisk vävnadsförändring, (b) differentiera mellan en benign och en malign tumör samt (c) erhålla en specifik diagnos.

Neoplasi versus icke-neoplastisk vävnadsförändring

En klonal kromosomavvikelse ansågs under många år vara ett karakteristikum för neoplasi, och förekomst av en abnorm klon var därmed praktiskt taget ett bevis för tumörväxt. Senare års forskning har visat att även om det vanligtvis förhåller sig så, finns det flera undantag från denna regel. Som exempel kan nämnas att olika klonala kromosomavvikelse nyligen påvisats såväl i munslemhinna från friska personer som i synovia, osteofyter och ledbrusk från patienter med osteoartros [7, 8]. En speciell kromosomavvikelse – en extra kromosom 7 – har påträffats inte bara i ett stort antal vävnadsförändringar (Faktaruta 1) som enligt alla konventionella kriterier inte kan betecknas som tumörsjukdomar, utan till och med i celler från normal hjärna, njure och lunga.

Det är således uppenbart att förekomst av en klonal kromosomavvikelse inte är liktydig med neoplasi. Samtidigt är det viktigt att komma ihåg att samtliga

FAKTARUTA 2

Karakteristiska cytogenetiska förändringar i benigna och maligna epiteliala tumörer

Tumörtyp	Kromosomförändring	Fusionsgen
<i>Njure</i>		
Adenom	+7, +17, -Y	
Karcinom	Strukturella förändringar av 3p särskilt del(3p)t(X;1)(p11;q21)	<i>TFE3/PRCC</i>
<i>Tyreoidea</i>		
Adenom	+5, +7, +12	
Papillärt karcinom	Strukturella förändringar av 19q inv(10)(q11q21)	<i>RET/PTC</i>
<i>Spottkörtlar</i>		
Pleomorft adenom	Strukturella förändringar av 3p21, 8q12 och 12q15	<i>CTNNB1/PLAG1</i>
Adenokarcinom	del(6q)	
Adenoidcystiskt karcinom	t(6;9)(q21-23;p13-22)	
Mukoepidermoidkarcinom	del(6q)t(11;19)(q14-21;p12-13)	
<i>Ovarium</i>		
Tekom	+12 som enda avvikelse	
Karcinom	Komplexa förändringar	

FAKTARUTA 3

Karakteristiska cytogenetiska förändringar i benigna och maligna mesenkymala tumörer

Tumörtyp	Kromosomförändring	Fusionsgen
<i>Fettvävnad</i>		
Lipom	Translokationer av 12q13-15 Translokationer av 6p Strukturella förändringar av 13q	<i>LPP/HMGIC</i>
Atypiskt lipom	+r(12)	
Lipoblastom	der(8)(q11-13)	
Spolcellslipom	Förlust av 16q13→qter	
Hibernom	Strukturella förändringar av 11q13-21	
Liposarkom		
Myxoid och rundcellig	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>CHOP/FUS</i> <i>CHOP/EWS</i>
Pleomorft	Komplexa förändringar	
<i>Muskelvävnad</i>		
Leiomyom (uterus)	Translokationer av 12q13-15 Rearrangemang av 6p del(7)(q21q31) +12	
Leiomyosarkom	Komplexa förändringar	

ga förändringar som hittills påvisats vid icke-neoplastiska tillstånd har varit förhållandevis okomplicerade och praktiskt taget alltid i form av endast en avvikelse. Komplexa klonala kromosomabnormaliteter är däremot mycket sällsynta vid icke-neoplastiska förändringar, och kan därför användas som ett differentialdiagnostiskt kriterium.

Exsudat av okänd genes är ett exem-

pel på hur det cytogenetiska fyndet kan bidra med viktig information. Förekomst av komplexa kromosomavvikelse (Figur 1) i celler från ett exsudat talar med närmast hundra procentig säkerhet för malignitet.

Benign versus malign tumör

Sambandet mellan cytogenetisk komplexitet, oavsett typ av avvikelse,

FAKTARUTA 4

Karakteristiska cytogenetiska förändringar i maligna ben- och mjukdelstumörer

Tumörtyp	Kromosomförändring	Fusionsgen
Liposarkom		
Myxoid och rundcellig	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12) +r(12)	<i>CHOP/FUS</i> <i>CHOP/EWS</i>
Högt differentierat		
Synovialt sarkom	t(X;18)(p11;q11)	<i>SSX/SYT</i>
Rabdomyosarkom (alveolärt)	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX3/FKHR</i> <i>PAX7/FKHR</i>
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22)(q22;q13)+r(17;22)	<i>COL1A1/PDGFB</i>
Infantilt fibrosarkom	+8, +11, +17, +20	
Extraskellett kondrosarkom	t(9;22)(q22;q12)	<i>TEC/EWS</i>
Parostealt osteosarkom	+r(12)	
Klarcellssarkom	t(12;22)(q13;q12)	<i>ATF1/EWS</i>
Ewings sarkom/Askins tumör/ Perifert neuroepiteliom	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12)	<i>FLII/EWS</i> <i>ERG/EWS</i> <i>ETV1/EWS</i>
Desmoplastisk småcellig rundcellstumör	t(11;22)(p13;q12)	<i>WT1/EWS</i>

FAKTARUTA 5

Karakteristiska cytogenetiska förändringar i småcelliga, rundcelliga maligna tumörer

Tumörtyp	Kromosomförändring
Ewings sarkom	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12)
Rabdomyosarkom	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)
Desmoplastisk småcellig rundcellstumör	t(11;22)(p13;q12)
Extraskellett kondrosarkom	t(9;22)(q22;q12)
Neuroblastom	del(1p), hsr(homogeneously staining region) ¹ , dmin (double minutes) ¹
Non-Hodgkin-lymfom	Flera specifika aberrationer

¹ cytogenetiska tecken på genamplifiering.

och malignitet kan vara av värde vid differentialdiagnostiken mellan en benign och en malign tumör. Multipla numeriska och, i synnerhet, komplexa strukturella kromosomavvikelser är vid denna frågeställning ett starkt indicium på malignitet. Kromosombilden ger i denna situation ingen vägledning om den exakta diagnosen, men gör det osannolikt att det rör sig om en benign tumör.

En normal kromosomuppsättning saknar informationsvärde. Benigna tumörer kan ha kromosomavvikelser, och maligna tumörer kan ha en till synes helt normal karyotyp.

Specifik diagnos

Drygt 50 karakteristiska kromosomavvikelser, varav ett flertal är patognomona för specifika tumörer, är kända

och kan utnyttjas för att konfirmera eller vederlägga en misstänkt diagnos, föreslå en alternativ diagnos eller spåra primärtumören vid metastaserande sjukdom. Praktiskt taget alla »tumör-specifika» kromosomförändringar är balanserade, dvs omlagringar som inte leder till vare sig förlust eller tillskott av genetiskt material. Flera har karakteriserats på molekylär nivå, och samtliga har visats leda till fusion av proliferations- och differentieringsrelaterade gener i brottpunkterna.

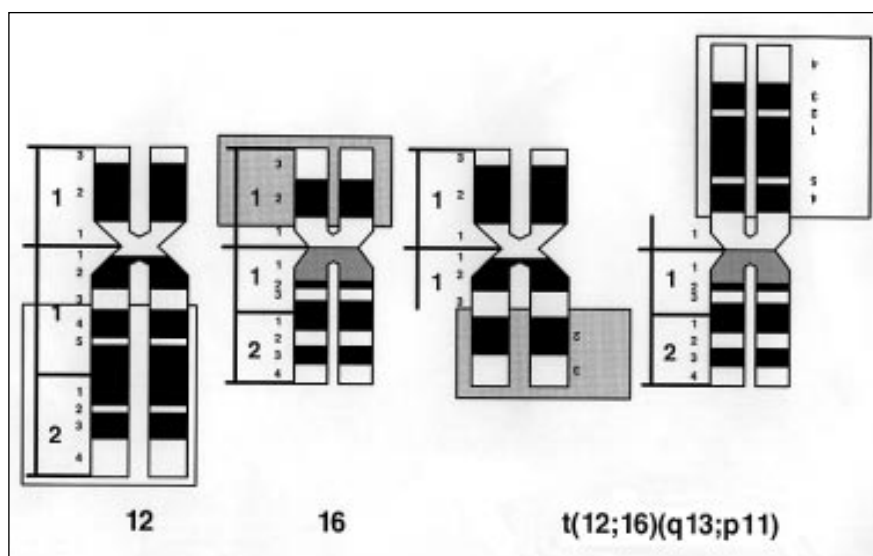
För närvarande kan specifika kromosomförändringar och/eller molekylärgenetiska fynd ge kliniskt användbar vägledning vid fyra differentialdiagnostiska överväganden. De karakteristiska kromosomavvikelser och de fusionsgener som uppkommer genom kromosomomlagringarna vid dessa tumörsjukdomar anges i Faktarutorna 2–5.

Differentialdiagnostiskt dilemma 1: Benign versus malign epitelial tumör. Det finns fyra situationer (Faktaruta 2) i vilka en karakteristisk kromosomavvikelse kan vara av värde:

A. De flesta njuradenom har enkla numeriska förändringar, vanligtvis +7, +17 och -Y, medan majoriteten av njurkarcinom kännetecknas av strukturella avvikelser, oftast deletioner (del), av den korta armen på kromosom 3 (3p).

En karakteristisk translokation

Figur 2. Schematisk illustration av den reciproka translokationen t(12;16)(q13;p11), ett karakteristiskt fynd vid myxoida liposarkom. Från vänster till höger: normal kromosom 12, normal kromosom 16, derivat kromosom 12 och derivat kromosom 16. Boxarna anger de kromosomsegment som byter plats vid translokationen. Den patogenetiskt viktiga konsekvensen är uppkomsten av en fusionsgen – *CHOP/FUS* – på den derivade kromosomen 12.



omfattande kromosomerna X och 1, t(X;1)(p11;q21), är ovanlig men uppenbarligen patognomon för papillära adenokarcinom.

B. Tyreoideaadenom kännetecknas av antingen enbart numeriska förändringar eller strukturella avvikelser omfattande den långa armen på kromosom 19 (19q), särskilt band 19q13, medan en inversion inom kromosom 10, inv(10)(q11q21), utgör en karakteristisk förändring i papillära tyreoideakarcinom.

C. Majoriteten av pleomorfa spottkörteladenom har rearrangemang av tre band i kromosomerna 3, 8 och 12: 3p21, 8q12 och/eller 12q15. Dessa förändringar ses inte i maligna spottkörteltumörer. Den vanligaste avvikelsen i spottkörtelkarcinom är förlust av material från den långa armen på kromosom 6, del(6q).

D. De flesta benigna ovarialtekom har en extra kromosom 12 som enda avvikelse, medan ovarialkarcinom praktiskt taget utan undantag uppvisar mycket komplexa förändringar.

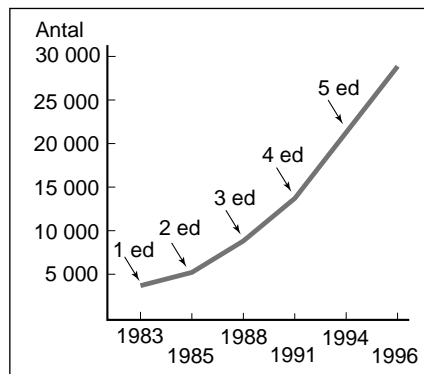
Differentialdiagnostiskt dilemma 2: Benign versus malign mesenkymal tumör. Cytogenetiska fynd kan ha diagnostiskt värde vid två grupper av tumörsjukdom (Faktaruta 3):

A. De benigna fettcellstumörerna lipom, atypiskt lipom, lipoblastom, spolcellslipom och hibernom har var och en karakteristiska förändringar, ofta som enda avvikelse. De flesta maligna fettcellstumörer kännetecknas av antingen translokationen t(12;16)(q13;p11), som är patognomon för myxoida och rundcelliga liposarkom, eller en mycket uttalad komplexitet, som är ett karakteristiskt fynd i pleomorfa liposarkom.

B. Mer än 80 procent av leiomyom i uterus har en av de fyra abnormiteter som anges i Faktaruta 3, oftast som enda avvikelse. Dessa förändringar har inte beskrivits i leiomyosarkom, som däremot praktiskt taget alltid uppvisar komplexa avvikelser.

Differentialdiagnostiskt dilemma 3: Maligna ben- och mjukdelstumörer. Cytogenetiken kan erbjuda god hjälp vid differentialdiagnostiken av dessa tumörtyper. Praktiskt taget alla förändringar i Faktaruta 4 är i själva verket patognomona för de olika tumörtyperna, och följaktligen kan en mycket exakt diagnos erhållas när en av dessa aberrationer påvisats (Figur 2).

Differentialdiagnostiskt dilemma 4: Småcelliga och rundcelliga tumörer. Odifferentierade småcelliga och rundcelliga tumörer utgör, särskilt hos barn, ett av onkologins svåraste differentialdiagnostiska problem. Flera av de ma-



Figur 3. Antalet publicerade tumörer med kromosomavvikelser i de fem upplagorna av den kontinuerligt uppdaterade databanken »Catalog of chromosome aberrations in cancer» [14].

liga tumörerna i Faktaruta 5 – speciellt rabdomyosarkom, Ewing-sarkom och extraskeletalt kondrosarkom – kan vara oerhört svåra att skilja såväl från varandra som från non-Hodgkin-lymfom och neuroblastom. Eftersom alla dessa tumörtyper har karakteristiska avvikelser kan cytogenetiken erbjuda värdefull hjälp.

Prognostisk betydelse

Flera studier under senare år har visat att graden av cytogenetisk komplexitet är en oberoende prognostisk riskfaktor. Patienter vars tumörer uppvisar få och enkla avvikelser har signifikant bättre prognos än de som har många och

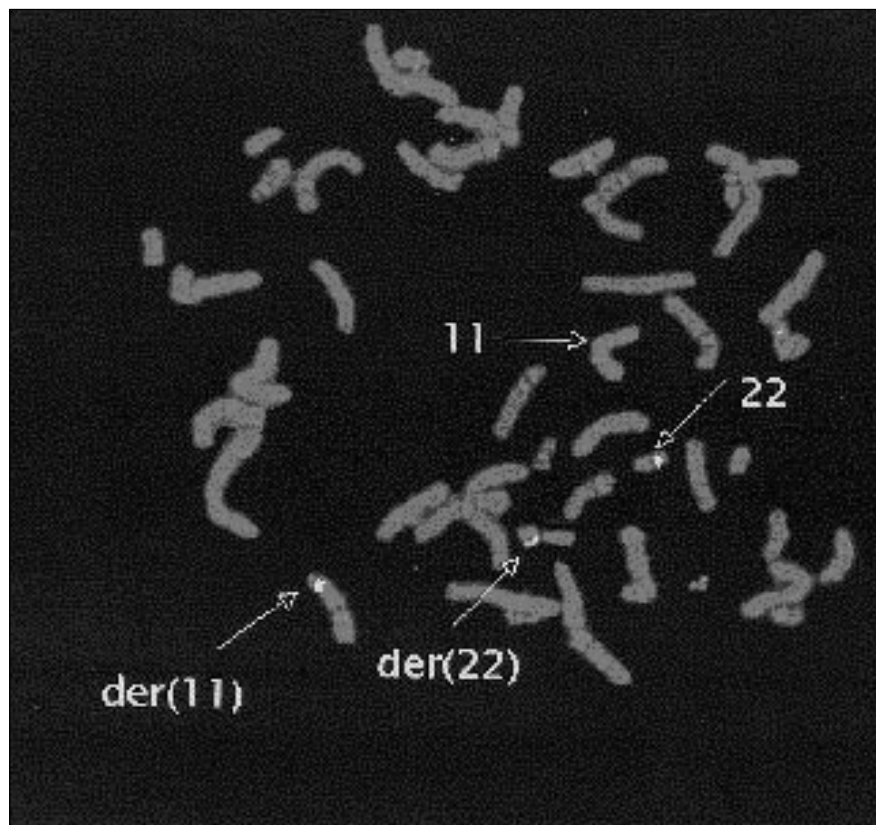
komplexa förändringar. Sådana samband har rapporterats för bl a karcinom i ovarier, kolon, pankreas och njure [1]. Huruvida multipla kromosomavvikelser är en oberoende prognostisk parameter eller snarare en indikator på graden av tumörprogression är oklart. Dessa samband är av teoretiskt intresse, men viktigare ur klinisk synvinkel är att specifika kromosomförändringar kan ha prognostisk innebörd.

Följande avvikelser har visats vara prognostiskt ogynnsamma: rearrangemang av kromosomerna 7 eller 11 i malignt melanom [9], strukturella förändringar av den korta armen på kromosom 19 i malignt fibröst histiocytom [10], deletioner av den korta armen på kromosom 1 i neuroblastom [11], rearrangemang av band 11q13 i skivepitelcancer i munhåla och svalg [12] samt monosomi 3 i uveala melanom [13].

Utblickar mot framtiden

Trots de viktiga framsteg som gjorts beträffande kliniskt cytogenetiska korrelationer, är den kliniska betydelsen av flertalet specifika kromosomförändringar fortfarande huvudsakligen

Figur 4. In situ-hybridisering av en metafasa från ett Ewing-sarkom med den karakteristiska translokationen t(11;22)(q24;q12). Brottpunkten i kromosom 22 är belägen i EWS-genen, och translokationen medför att proben för genen ger en splittrad signal, dvs återfinns på de två derivade kromosomerna 11 och 22.



okänd. Samtidigt tillkommer ständigt ny information i snabb takt. Figur 3 visar den dramatiska ökningen av antalet publicerade tumörer med klonala kromosomavvikelser. Det är uppenbart att de hittills identifierade aberrationerna [14] endast utgör toppen på ett isberg. Den fortsatta kartläggningen kan således inom en nära framtid komma att identifiera undergrupper av tumörsjukdomar på basis av specifika kromosomavvikelser och/eller genrearrangemang. Förhoppningsvis kan en sådan kartläggning – baserad på den genetiska skadan snarare än på den fenotyp som är resultatet av skadan – bidra till en bättre klassifikation av tumörsjukdomar, och därmed få terapeutiska konsekvenser.

Med hjälp av fluorokrommärkta kromosomspecifika prober och/eller prober för unika DNA-sekvenser, s k FISH-teknik, är det möjligt att selektivt färga och visualisera specifika kromosomer, kromosomsegment och till och med enstaka gener i såväl interfassom metafasceller. Brott punkterna i påvisade avvikelser kan därmed identifieras med tidigare oanad precision (Figur 4).

Det senaste spännande tillskottet till arsenalen av specialfärgningar är s k multicolor-FISH, som gör det möjligt att med datorteknik framställa varje enskilt kromosompar i olika färg [15, 16]. Härigenom öppnas helt nya möjligheter att påvisa och exakt karakterisera kromosomavvikelser.

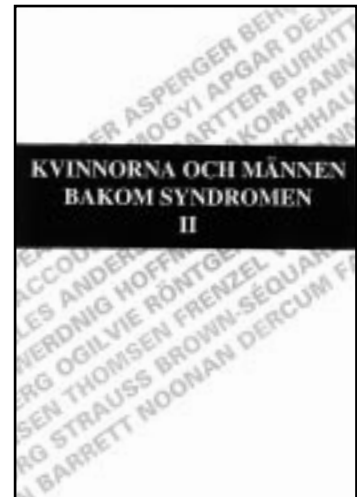
FISH-metodiken, som kan sägas vara en brygga mellan klassisk cytogenetik och molekylärgenetik, befinner sig bara i början av en utveckling som med all sannolikhet kommer att revolutionera diagnostiken av tumörsjukdomar.

Karakteriseringen av de cytogenetiska förändringarna på molekylär nivå kommer att göra det möjligt att med DNA-teknik identifiera en misstänkt kromosomavvikelse, och därmed snabbt konfirmera eller förkasta en diagnos. Kromosomförändringen kan med moderna metoder påvisas till och med i enstaka celler. Detta kommer med all sannolikhet att få konsekvenser för uppföljningen av patienter med tumörsjukdomar. Lovande resultat föreligger redan i dag. Den fusionsgen som bildas som resultat av 12;16-translokationen i myxoida liposarkom är väl karakteriserad [17], och har med polymeraskedje-reaktion (PCR) kunnat påvisas i blodprov från patienter med sådana tumörer [18].

Principiellt bör det förhålla sig på samma sätt vid alla cancerformer. Om så är fallet, kommer tumörceller i cirkulationen eller i andra vävnader att kunna identifieras och kvantifieras så fort den cytogenetiska diagnosen fastställts.

Referenser

1. Heim S, Mitelman F. Cancer cytogenetics. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 1995.
2. Rabbitts T. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 1994; 372: 143-9.
3. Stanbridge EJ. Functional evidence for human tumour suppressor genes: Chromosome and molecular genetic studies. *Cancer Surv* 1992; 12: 5-24.
4. Weinberg RA. Oncogenes and tumor suppressor genes. *CA Cancer J Clin* 1994; 44: 160-70.
5. Mitelman F, Kaneko Y, Berger R. Report of the committee on chromosome changes in neoplasia. In: Cuticchia AJ, Chipperfield MA, Foster PA, eds. *Human gene mapping 1995. A compendium*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1996: 1332-50.
6. Mitelman F, Johansson B, Mandahl N, Mertens F. Clinical significance of cytogenetic changes in solid tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. Under publ.
7. Jin C, Jin Y, Wennerberg J, Åkervall J, Grenthe B, Mandahl N et al. Clonal chromosome aberrations accumulate with age in upper aerodigestive tract mucosa. *Mutat Res*. Under publ.
8. Mertens F, Pålsson E, Lindstrand A, Toksvig-Larsen S, Knuutila S, Larramendy M et al. Evidence of somatic mutations in osteoarthritis. *Hum Genet* 1996; 98: 651-6.
9. Trent JM, Meyskens FL, Salmon SE, Ryschon K, Leong SPL, Davis JR et al. Relation of cytogenetic abnormalities and clinical outcome in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 1508-11.
10. Choong PFM, Mandahl N, Mertens F, Wilén H, Alvegård T, Kreicbergs A et al. 19p+ marker chromosome correlates with relapse in malignant fibrous histiocytoma. *Genes Chromosom Cancer* 1996; 16: 88-93.
11. Christiansen H, Sahin K, Berthold F, Hero B, Terpe HJ, Lampert F. Comparison of DNA aneuploidy, chromosome 1 abnormalities, MYCN amplification and CD44 expression as prognostic factors in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 541-4.
12. Åkervall JA, Jin Y, Wennerberg JP, Zätterström UK, Kjellén E, Mertens F et al. Chromosomal abnormalities involving 11q13 are associated with poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1995; 76: 853-9.
13. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996; 347: 1222-5.
14. Mitelman F. *Catalog of chromosome aberrations in cancer*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1994.
15. Schröck E, du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA et al. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Science* 1996; 273: 494-7.
16. Speicher MR, Ballard SG, Ward DC. Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nat Genet* 1996; 12: 368-75.
17. Panagopoulos J, Mandahl N, Ron D, Höglund M, Nilbert M, Mertens F et al. Characterization of the CHOP breakpoints and fusion transcripts in myxoid liposarcomas with the 12;16 translocation. *Cancer Res* 1994; 54: 6500-3.
18. Panagopoulos J, Åman P, Mertens F, Mandahl N, Rydholm A, Bauer HFC et al. Genomic PCR detects tumor cells in peripheral blood from patients with myxoid liposarcoma. *Genes Chromosom Cancer* 1996; 17: 102-7.



Helt ny bok om syndrom!

• Boken "Männerna bakom syndromet" har fått en helt ny efterföljare: "Kvinnorna och männerna bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männerna bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS.....

Insändes till *Läkartidningen*, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19