Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese)

Prognostische Relevanz der Tumormarker CA 125, CA 72-4 und weiterer Parameter beim Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien I-IV

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Undine Simmet

aus
Potsdam

2009

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese)

Prognostische Relevanz der Tumormarker CA 125, CA 72-4 und weiterer Parameter beim Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien I-IV

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Undine Simmet

aus
Potsdam

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Klaus Friese
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Zimmermann
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Carolin Kümper
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M.Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	17.12.2009

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung 1
1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms 1
1.2. Ursprung und histologische Differenzierung 2
1.3. Stadieneinteilung 2
1.4. Tumordifferenzierung- histopathologisches Grading 3
1.5. Standardtherapie 3
1.5.1. Operation 3
1.5.2. Chemotherapie 4
1.5.3. Hormontherapie- Endokrine Therapie 5
1.5.4. Gentherapie 5
1.5.5. Immuntherapie 5
1.6. Nachsorge 6
1.7.Tumormarker 7
1.7.1. Tumormarker CA 125 7
1.7.2. Tumormarker CA 72-4 8

2. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung 10

3. Material und Methoden 11
3.1. Patientengut 11
3.2. Die Altersverteilung des Kollektivs 12
3.3. Histologie 12
3.4. Stadienverteilung nach FIGO 14
3.5. Differenzierungsgrad – Grading 15
3.6. Tumorrest nach Primäroperation 16
3.7. Aszites 16
3.8. Status 17
3.9. Tumormarker 17
3.10.Statistische Auswertung 19

4. Ergebnisse 20
4.1. Klinische Prognosefaktoren 20
4.1.1. Alter 20
4.1.1.1. Alter und rezidivfreie Zeit 20
4.1.1.2. Alter und Überlebenszeit 21
4.1.2. Tumorstadium nach FIGO 23
4.1.2.1. Tumorstadium nach FIGO und rezidivfreie Zeit 23
4.1.2.2. Tumorstadium nach FIGO und Überlebenszeit 24
4.1.2.3. Korrelationen des Tumorstadiums nach FIGO 25
4.1.3. Radikaloperation 26
4.1.3.1. Radikaloperation und rezidivfreie Zeit 26
4.1.3.2. Radikaloperation und Überlebenszeit 27
4.1.3.3. Korrelationen der Operationsradikalität 28
4.1.4. Aszites 29
4.1.4.1. Aszites und rezidivfreie Zeit 29
4.1.4.2. Aszites und Überlebenszeit 30
4.1.4.3. Korrelationen des Aszites 31

4.2. Histologische Prognosefaktoren 32
4.2.1. Histologische Tumordifferenzierung 32
4.2.1.1. Histologische Differenzierung und rezidivfreie Zeit 32
4.2.1.2. Histologische Differenzierung und Überlebenszeit 33
4.2.2. Tumorgrading 35
4.2.2.1. Tumorgrading und rezidivfreie Zeit 35
4.2.2.2. Tumorgrading und Überleben 36
4.2.2.3. Korrelationen der Tumordifferenzierung 37

4.3. Tumorbiologische Prognosefaktoren - Tumormarker CA 72-4 38
4.3.1. Tumormarker CA 72-4 und rezidivfreie Zeit 38
4.3.2. Tumormarker CA 72-4 und Überlebenszeit 39
4.3.3. CA 72-4 Serumspiegel 40

4.4. Tumorbiologische Prognosefaktoren - Tumormarker CA 125 48
4.4.1. Tumormarker CA 125 und rezidivfreie Zeit 48
4.4.2. Tumormarker CA 125 und Überlebenszeit 49
4.4.3. CA 125 Serumspiegel 50

4.5. Regressionsanalyse nach COX 58
4.5.1. COX Regressionsanalyse für die rezidivfreie Zeit 58
4.5.2. COX Regressionsanalyse für die Überlebenszeit 59

5. Diskussion 60
5.1. Klinische Prognosefaktoren 61
5.1.1 Alter bei Primäroperation 61
5.1.2 Tumorstadium nach FIGO 62
5.1.3. Resttumor nach Primäroperation 63
5.1.4. Aszites 65

5.2. Histologische Prognosefaktoren 66
5.2.1. Histologische Tumordifferenzierung 66
5.2.2. Tumorgrading 67

5.3. Tumorbiologische Prognosefaktoren 69
5.3.1. Tumormarker CA 72-4 und Prognose, sowie Nutzen simultaner Markerbestimmungen 69
5.3.2. CA 72-4 Serumspiegel 72
5.3.3. Tumormarker CA 125 und Prognose 73
5.3.4. CA 125 Serumspiegel 75

6. Zusammenfassung 81

7. Literatur 83

Danksagung

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom ist nach dem Endometriumkarzinom der zweithäufigste maligne Genitaltumor der Frau in Deutschland. Die Neuerkrankungszahl für das Jahr 2002 lag nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister bei 9950 Frauen, das sind 4,8 % aller weiblichen Krebserkrankungen (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI), 2006). Im Jahre 2002 verstarben in Deutschland 5910 Frauen. Dies entspricht einem Anteil von 5,9 % an allen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland (GEKID in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI), 2006). Es stellt die weibliche Krebserkrankung mit der höchsten Letalität (10-Jahres-Überlebensrate: 27 %) in den westlichen Ländern dar (GEKID, RKI, 2006). Da diese Erkrankung nur selten Frühsymptome bzw. nur unspezifische Symptome verursacht, werden viele Ovarialkarzinome erst in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/IV) diagnostiziert (Sehouli J et al., 2001).
Die Ätiologie ist bisher weitgehend unklar, Umwelt- und Ernährungsfaktoren scheinen eine Rolle zu spielen. Als Risikofaktoren für das Ovarialkarzinom gelten eine hohe Ovulationshäufigkeit, Nulliparität, früh einsetzende Menarche und spätes Eintreten der Menopause, sowie zunehmendes Lebensalter (Schmalfeldt B et al., 2005). Infertilität und die medikamentöse Ovulationsauslösung werden als Risikofaktoren kontrovers diskutiert. Sie scheinen mit einem erhöhten Risiko einherzugehen. Es ist jedoch unklar, ob die Infertilität oder der Gebrauch von ovulationsauslösenden Substanzen die Grundlage des erhöhten Risikos darstellen. In einer retrospektiven Studie mit 12000 Frauen aus Kinderwunschsprechstunden ergab sich als einziger unabhängiger Risikifaktor die Nulliparität (Brinton LA et al., 2004). Dagegen scheinen die Zahl der Schwangerschaften, die Dauer der Ovulationshemmung, Tubenligatur oder eine Hysterektomie protektive Faktoren zu sein. Durch eine 6-jährige Einnahme von Ovulationshemmern ist eine Risikoreduktion um 60 % zu erreichen (Modugno F et al., 2004).
Über 90 % der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, etwa 5-10 % sind genetisch bedingt (Kuschel B et al., 2006; Antoniou A et al., 2003). Das genetische Korrelat für die familiäre Disposition stellen die Chromosomen 17 und 13 dar. Die Mutation des BRCA-1 Gens (Breast Cancer Gene 1, Chromosom 17) ist mit einem erhöhten Risiko für das Mamma- und das Ovarialkarzinom assoziiert. Für BRCA1-Mutationsträgerinnen liegt das kumulative Risiko, bis zum 70. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken bei 40 %, für BRCA2-Trägerinnen bei 11 % (Antoniou A et al., 2003). Die molekulargenetische Analyse des BRCA-1/2 Gens kann in belasteten Familien der Abschätzung des Erkrankungsrisikos dienen (National Cancer Institute, 2001).

1.2. Ursprung und histologische Differenzierung

Bei den malignen Ovarialtumoren werden drei Hauptgruppen unterschieden, die jeweils aus einer Population ovarieller Zellarten hervorgehen. Histologische Klassifikation nach WHO (Tavassoli FA et al., 2003) mit relativen Häufigkeiten (Scully RE et al., 1998):

1. Epitheliale Ovarialtumoren (bis 90 %)
2. Keimstrangstroma-Tumoren (bis 5-8 %)
3. Keimzelltumoren (3-5 %)

Die Mehrzahl der malignen Ovarialtumoren stellt die Gruppe der Karzinome dar. Man unterscheidet folgende histologische Subtypen:

1. Seröse Adenokarzinome (52,5 %)
2. Muzinöse Adenokarzinome (7,4 %)
3. Endometroide Adenokarzinome (8,5 %)
4. Klarzellige Adenokarzinome (1,2 %)
5. Transitionalzellige Karzinome
6. Plattenepithelkarzinome
7. Epitheliale Mischtumoren
8. Undifferenzierte Karzinome (3,1 %)

1.3. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms unter Berücksichtigung der operativen und klinischen Befunde basiert auf zwei Systemen. FIGO (seit 1964) und TNM der UICC (seit 1968). Diese beiden Systeme sind inzwischen modifiziert und aufeinander übertragbar (Wittekind Ch et al., 2002).

1.3.1. Die TNM- Klassifikation

Die **TNM** Klassifikation der Union International Contre le Cancer (UICC) beurteilt das Tumorstadium nach folgenden drei Hauptkriterien:

1. operativer und histologischer Befund (**T**), d.h. Größe und Ausdehnung des Primärtumors
2. Lymphknotenbeteiligung (**N**)
3. Nachweis von Metastasen (**M**)

1.3.2. FIGO- Klassifikation

Die Stadieneinteilung der Federation International of Gynecology and Obstretics (FIGO) basiert auf klinischen Befunden und weiteren, die während der chirurgischen Exploration erhoben werden.

1.4. Tumordifferenzierung- histopathologisches Grading

Weder von der WHO, noch von der International Federation of Gynecology and Obstretics (FIGO) wurden Richtlinien zum Grading von Ovarialkarzinomen herausgegeben.
Für das Grading von Ovarialtumoren sind erstmals durch Shimizu Y et al., 1998 gut definierte Kriterien vorgeschlagen worden, die unabhängig von der Histologie angewendet werden können. Dabei zogen die Autoren zur Beurteilung des Differenzierungsgrades die Architektur, Kernpleomorphie und Mitosezahl der Zellen heran.

G1: gut differenziert
G2: mäßig differenziert
G3: gering differenziert

1.5. Standardtherapie

1.5.1. Operation

Der postoperative Tumorrest ist nach dem Tumorstadium stärkster, unabhängiger Prognosefaktor (Bristow RE et al., 2002), der als einziger durch eine möglichst radikale operative Tumorresektion beeinflußbar ist (Barnholtz-Sloan JS et al., 2003). Die operative Primärtherapie verfolgt das Ziel der möglichst vollständigen Entfernung allen makroskopisch sichtbaren Tumorgewebes (R0). Die enorme Bedeutung, die der radikalen Operation durch eine Verlängerung der Überlebenszeit zukommt, wird durch vielfältige Studien gestützt (Wimberger P et al., 2007; Griffiths CT et al., 2002; Scarabelli C et al., 2000; Michel G et al., 1997). In einer Meta-Analyse von 53 Studien mit insgesamt 6885 Patientinnen konnten Bristow et al. nachweisen, dass die Größe des postoperativ verbleibenen Tumorrestes als wichtigster Prognosefaktor direkt proportional zum Gesamtüberleben ist (Bristow RE et al., 2002). Die AGO OVAR 3 Studie bestätigte, dass tumorfrei operierte Patientinnen (R0) signifikant länger überlebten als Patientinnen mit Tumorrest <1cm. Deutlich geringere Unterschiede in Bezug auf das Überleben ergaben sich bei Patientinnen mit Tumorresten <1 cm und >1 cm (Du Bois A et al., 2003).
Das Abdomen wird über einen medianen Längsschnitt eröffnet. Dieser kann nach Umschneidung des Nabels bis zum Xiphoid verlängert werden. Nach Eröffnung des Operationsgebietes wird Aszites oder Peritonealflüssigkeit zur zytologischen Untersuchung gewonnen. Beim Fehlen von Flüssigkeit, sollte mit 100 ml Kochsalzlösung eine Peritoneal-spülung sowie die Entnahme einer Spülzytologie durchgeführt werden. Anschließend erfolgt die Exploration der gesamten Abdominalhöhle einschließlich der Leber, beider Zwerchfellkuppeln, des gesamten Kolonrahmens, der parakolischen Rinnen und des Dünndarmes mit den zugehörigen Mesenterien sowie die paraaortalen und pelvinen Lymphknotenregionen. Desweiteren sollten zytologische Abstriche vom Zwerchfell und der Leber entnommen werden. Die Primäroperation umfasst die totale Hysterektomie, die beidseitige Adnexektomie mit hoher Resektion des Ovarialgefäßbündels sowie die infragastrische Omentektomie. Bei Befall des Rektosigmoids durch den Adnextumor ist die "En-bloc"-Resektion von Uterus, Adnexen und Colon sigmoideum sinnvoll (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V., 2006).
Das Operationsausmaß ist abhängig vom Stadium der Tumorerkrankung. Beim fort-geschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO III) sind in mehr als 30 % Darmresektionen notwendig (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V., 2006).
Weder die klinisch-radiologische prä- und intraoperative Diagnostik, noch die Schnellschnittdiagnostik einzelner LK-Regionen können zuverlässig den Nodalstatus vorhersagen. Die Häufigkeit eines Lymphknotenbefalles abhängig vom Tumorstadium wird

mit 10-24 % für das Stadium T1, 32-50 % für das Stadium T2, mit 54-74 % für das Stadium T3 und mit 73-75 % für das FIGO-Stadium 4 angegeben (Onda T et al., 1996; Spirtos NM et al.,1995). Ungefähr 30 % der Patienten im FIGO-Stadium III haben radiologisch inapparente und auch intraoperativ nicht tastbare Lymphknotenmetastasen (Benedetti-Pancini P et al., 2005). Eine Lymphonodektomie (LNE) sollte in fortgeschrittenen Tumorstadien bei operativ erreichter Tumorfreiheit (R0) als systematische LNE, d.h. pelvin und paraaortal bis zur Vena renalis durchgeführt werden (Harter P et al., 2007). Es zeigte sich auch in der SCOTROC-1-Studie für die makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen ein signifikanter Vorteil des progressionsfreien Überlebens. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien und postoperativ verbliebenen Tumorresten <1 cm profitierten diese signifikant von der systematischen LNE, in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben, jedoch nicht bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Resektion vergrößerter Lymphknoten (Crawford SC et al., 2005).
Dagegen zeigten Benedetti-Panici P et al., 1999 in ihrer Studie, dass die Lymphonodektomie nur dann eine Verbesserung der Prognose hatte, wenn klinisch auffällige Lymphknotenstationen entfernt wurden. Die Studie wurde mit 268 Patientinnen der FIGO-Stadien I und II durchgeführt, um die Rolle der systematischen pelvinen und pararaortalen LNE mit dem Lymphknoten-Sampling zu vergleichen. Sie fanden heraus, dass in der Gruppe der Patientinnen mit systematischer LNE eine signifikant höhere Anzahl von Frauen eine Beteiligung von pelvinen und aortalen Lymphknoten aufwies als in der Kontrollgruppe. Das bedeutete für diese Patientinnen ein upstaging ins FIGO-Stadium III. Trotzdem wiesen diese Patientinnen eine Verbesserung der progressionsfreien Zeit auf, auch wenn diese Unterschiede nicht signifikant waren.
Eine weitere Studie von Benedetti-Panici P et al., 2005 ist bisher die einzige Studie, die die Bedeutung der systematischen LNE bei Patienten mit Ovarialkarzinom prospektiv randomisiert untersuchte. Bei 195 Patientinnen mit operativem Debulking und Tumorrest <1 cm wurde entweder eine systematische LNE oder die Entfernung vergrößerter Lymphknoten durchgeführt. Es ergab sich ein Vorteil von 7 Monaten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für die Gruppe, bei der eine systematische LNE durchgeführt wurde. Dagegen konnte ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Auch nach dem Einschätzung der AGO Ovar ist es derzeit noch unklar, ob die LNE bei einem postoperativem Tumorrest bis 1 cm einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (AGO Ovar E.V., S2k-Leitlinie, 2007).
Bei einem postoperativen Resttumor von >1 cm profitieren die Patientinnen nicht von der systemischen LNE (AGO Ovar E.V., S2k-Leitlinie, 2007). Große Lymphknotenpakete sollten jedoch entfernt werden, wenn dadurch eine Reduktion des verbleibenden Tumorrestes auf 1 cm erreicht werden kann.

1.5.2. Chemotherapie

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) ist es Standard an die Operation eine platin- und taxanhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen anzuschließen (Benedetti-Panici P et al., 2005). Die gewählte Chemotherapie sollte auch nach Meinung von Elit L et al., 2004 und Thigpen T et al., 2005 mindestens Platin enthalten und in 3-6 Zyklen verabreicht werden.
Standard der First-Line Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) nach erfolgter Operation ist die Kombination von Paclitaxel und Carboplatin über 6 Zyklen (Du Bois A et al., 2005; Du Bois A et al., 2003; Ozols RF et al., 2003). Carboplatin verdrängte das bis dahin weit verbreitete Cisplatin aufgrund seines günstigeren Nebenwirkungsprofils (Du Bois A et al., 1999; Meta-Analysis Group, 2000).
Weder durch den Zusatz weiterer Chemotherapeutika als Triplet oder als Sequenz-bzw. Erhaltungstherapie noch durch eine Verlängerung der Therapiedauer oder eine Dosiserhöhung

konnte ein Vorteil gegenüber den konventionellen platin- und taxanhaltigen Verbindungen über 6 Zyklen nachgewiesen werden (AGO-OVAR E.V., S2k-Leitlinie 2006). Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom im Stadium IA, Grad 1 profitieren nach derzeitiger Datenlage nicht von einer adjuvante Chemotherapie. Voraussetzung ist jedoch ein adäquates chirurgisches Staging.
Für Patientinnen mit FIGO-Stadien I-II, ausgenommen Stadium IA Grad 1, ergab sich durch eine zusätzliche Therapie mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum ein eindeutiger Vorteil. Durch diese kann in diesen Kollektiven sowohl eine Risikominimierung hinsichtlich eines Rezidivs, als auch eines Verbesserung der Gesamtüberlebensrate erreicht werden (International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Collaborators, 2003 ICON1-ACTION, 2003; Trimbos JB et al., 2003).

1.5.3. Hormontherapie- Endokrine Therapie

Einsatz finden kann die endokrine Therapie bei nicht mehr vorhandener Chemotherapie-option oder bei Patientinnen, denen eine Chemotherapie wegen fortgeschrittenem Alter oder reduziertem Allgemeinzustand nicht mehr empfohlen werden kann. Es finden die drei Wirkstoffklassen Antiöstrogene, GnRH-Analoga und Gestagene Verwendung. Durch die Hormontherapie insbesondere durch die Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen können bei günstigerem Nebenwirkungsprofil Remissionsraten von 10-15 % erreicht werden. Daher kommt sie auch nach zytostatischer Vorbehandlung als eine Therapieoption des Ovarialkarzinoms in Betracht.

1.5.4. Gentherapie

Dieser Begriff umschreibt das Einbringen eines Fremdgens in somatische oder Keimbahn-zellen, um die Funktion eines mutierten oder fehlenden Gens zu rekonstruieren oder neue genetische Eigenschaften hervorzurufen. Grundlage gentherapeutischer Ansätze stellt der Nachweis von Genmutationen als entscheidenden Schritt in Tumorgenese und Progression des Ovarialkarzinoms dar (Burges A et al., 2007). Das Tumorsupressor-Gen p53 reguliert den Zellzyklus und ist an der Induktion des programmierten Zelltodes als Folge eines DNA-Schadens beteiligt. Ein Verlust der Genaktivität von p53 könnte somit eine Abnahme der durch Chemotherapie bewirkten Apoptose und damit zu einer Resistenzentwicklung führen. Die Gentherapiekonzepte im onkologischen Bereich konzentrieren sich darauf, durch Integration von Fremdgenen (z. B. p53) die Zellempfindlichkeit gegenüber Zytostatika zu modulieren, durch den Transfer von Multidrug-Resistance-Genen die Toleranz von hämatopoetischen Stammzellen gegenüber Zytostatika zu erhöhen oder aber die Prodrug-Aktivierung zu verändern. Die Effektivität der Gentherapie wird in klinischen Studien geprüft. Insbesondere methodische Probleme, wie die Effizienz des viralen Genmaterials, erschweren die Etablierung der Gentherapie trotz großen Potentials (Hasenburg A et al., 2001)

1.5.5. Immuntherapie

Das Prinzip der Immuntherapie ist die Erzeugung einer Interaktion zwischen Abwehrsystem und Tumorzellen. Mit unterschiedlichem Erfolg werden verschiedene Ansätze unter Verwendung passiver humoraler, aktiver zellulärer Immuntherapie sowie Immunmodulation mit Hilfe von Zytokinen angewandt. Der Stellenwert der Immuntherapie für die Therapie des Ovarialkarzinoms konnte bisher noch nicht durch größere randomisierte Studien geklärt werden, obwohl die immunologischen Ansätze erfolgversprechend erscheinen. In den letzten Jahren wurden vor allem bei der Entwicklung von Immunmodulatoren und monoklonalen

Antikörpern (AK) Fortschritte erzielt. Im Aszites bei 90 % der Patientinnen mit metastasierten und rezidivierten Ovarialkarzinom kann beispielsweise das Tumorzellantigen EpCAM nachgewiesen werden. Der trifunktionell, bispezifische Antikörper (AK) Catumaxomab, der gegen EpCAM gerichtet ist wurde in Studien bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom oder anderen soliden Tumoren und therapierefraktärem Aszites untersucht. Es konnte nach einer intraperitonealen Applikation des AK eine signifikante Reduktion der Tumorzellzahl und der Aszitesproduktion nachgewiesen werden (Burges A et al., 2003).
ACA 125 (Abagovomab) ist ein anti-idiotypischer AK, der gegen CA 125 gerichtet ist. Eine Studie von Wagner U et al., 2001 weist darauf hin, dass die Induktion einer Immunantwort, hervorgerufen durch ACA 125 einen Überlebensvorteil bringen könnte (Wagner U et al., 2001). Vor kurzem abgeschlossen wurde eine Phase-III-Studie, die die Effektivität von Abagovomab bei Patientinnen mit Ansprechen auf platin- und taxanhaltige Chemotherapie untersuchte. Abschließende Daten liegen noch nicht vor.
Das größte Interesse richtet sich derzeit auf einen monoklonalen Immunglobulin-G1-Antikörper gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) Bevacizumab. VEGF stimuliert im Tumor das Gefäßwachstum. Durch Bevacizumab kann die Neoangiogenese verhindert werden. Ovarialkarzinomzellen weisen eine vermehrte VEGF-Expression in ca. 30 % im Primärtumor und in 80 % der peritonealen Metastasen auf. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer VEGF-Überexpression und kürzerer Überlebenszeit gezeigt werden. Bei Patientinnen mit platinsensiblem und refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv zeigten erste Studienergebnisse mit Bevacizumab als Monotherapie eine Ansprechrate von 17,7 %, die der Effektivität einer Mono-Chemotherapie in dieser Situation entspricht (Burger RA et al., 2005). Nicht alle Studien können jedoch zu Ende geführt werden. So musste die Studie von Cannistra SA et al., 2006 mit Patientinnen mit platinrefraktärem Rezidiv aufgrund hoher Nebenwirkungsrate abgebrochen werden. Die Rate der partiellen Remissionen lag bei 16 % und eine Stabilisierung der Erkrankung wurde bei 25 % mit der Monotherapie (15 mg/kg KG/21d) erreicht (Cannistra SA et al., 2006).

1.6. Nachsorge

Der Primärtherapie folgt die regelmäßige onkologische Nachsorge. Inhalt der Nachsorge ist das Erkennen der Rezidiverkrankung, die Erkennung und Behandlung therapieassoziierter Nebenwirkungen (Parästhesien, gastrointestinale Morbidität, sekundäre Malignome, Hormonausfallerscheinungen), die psychosoziale Betreuung, die Möglichkeiten rehabilitativer Maßnahmen, sowie den Erhalt der Lebensqualität der Patientinnen. Bei symptomfreien Frauen sollte sie in den ersten zwei Jahren im Abstand von 3 Monaten durchgeführt werden und anschließend bis zum 5. Jahr nach Abschluss der Primärtherapie in halbjährlichem Abstand erfolgen. Ab dem 6. Jahr scheinen jährliche Untersuchungsintervalle ausreichend zu sein. Bestandteile der Nachsorgeuntersuchung sind die vollständige Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung, sowie die Beratung und psychologische Betreuung der Patientinnen. Die Nachsorgediagnostik beinhaltet die gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung inklusive der rektalen Palpation, das Abtasten des gesamten Abdomens, sowie die Vaginalsonographie. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Rezidiverkrankung kann eine apparative Diagnostik (Sonographie, NMR, CT, PET u.a.) angezeigt sein. Die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern und apparative Diagnostik sollte bei symptomfreien Patientinnen mit Ovarialkarzinom unterbleiben. Eine Mammographie wird alle 12 Monate empfohlen (AGO-OVAR E..V, S2k-Leitlinie 2007).

1.7. Tumormarker

Tumormarker sind Substanzen, die entweder von Tumorzellen selbst gebildet werden oder ihre Synthese wird in Nicht-Tumorzellen durch malige entartete Zellen induziert. Die von Tumorzellen gebildeten Marker können onkofetale Antigene, mit monoklonalen Antikörpern erkennbare Kohlenhydratepitope, Enzyme, Isoenzyme, onkogene Produkte und Rezeptoren sein.
Schon im neunzehnten Jahrhundert widmeten sich Forscher der Suche nach Laborparametern, die zum Auffinden malignen Wachstums verwendet werden können. So stellte Bence-Jones bereits vor 150 Jahren bei Patienten mit Plasmozytom Präzipitate im Urin fest, die später als Leichtketten von Immunglobulinen identifiziert wurden. In den Jahren 1928-1932 konnten Brown, Zondek und Cushing anhand ihrer Untersuchungen eine Erhöhung bestimmter Hormone bei einigen Krebserkrankungen aufzeigen. In den sechziger Jahren gelang der Nachweis des Alpha-Fetoproteins und CEA, onkofetalen Antigenen beim Leberzell- und kolorektalem Karzinom. Jedoch konnte erst durch die Entwicklung der erforderlichen Technologie zur Herstellung monoklonaler Antikörper durch Köhler und Milstein 1975 die Forschung nach Laborparametern entschieden vorangetrieben werden.
Zu den etablierten Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms zählen: Tumorstadium nach FIGO, postoperativer Resttumor, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Sybtyp und das Tumorgrading (Berchuck A et al., 2004; Bristow RE et al., 2002; Brustmann H, 2004; von Georgi R et al., 2003; Griffiths CT et al., 2002; Hess V et al., 2003). In einzelnen Untersuchungen konnte die prognostische Wertigkeit tumorbiologischer Faktoren wie z.B. von CA 125 gezeigt werden (Tingulstad S et al., 2003), eine Bestätigung an größeren Kollektiven steht jedoch noch aus.
In neuerer Zeit weisen viele Berichte (Hellstrom I et al. 2003; Yousef GM et al., 2003) auf neue Prognosefaktoren hin, die neben den etablierten eine Bedeutung für die Prognose des Ovarialkarzinoms haben könnten.

Zu diesen zählen insbesondere folgende tumorbiologische Faktoren:

- proliferationsassoziierte Antigene z.B. Ki-67 (MIB-1)
- Onkoproteine z.B.bcl-2 und c-erbB2
- Zelladhäsionsfaktoren z.B. Fibronektin
- human Kallikrein 5 (hK5)
- HE4-Protein

1.7.1. Tumormarker CA 125

Erstmals wies Bast 1980, den Tumormarker CA 125 (Cancer Antigen) mit Hilfe eines monoklonalen Mäuseantikörpers OC-125 auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen nach. Es handelt sich dabei um ein hochmolekulares Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von circa 200 000 Dalton (Davis HM et al., 1986).
In Derivaten des Zölomepithels (Peritoneum, Pleura, Perikard) kann CA 125 nachgewiesen werden (Kabawat SE et al., 1983). Aber auch im Endometrium, der Zervix und den Tuben. Es ist anzunehmen, dass die Bildung von CA 125 durch tumorbedingte Stimulation von Mesothelzellen des Peritoneums erfolgt (Kabawat SE et al., 1983, Chenard-Neu MP et al., 1990) und nicht von Tumorzellen selbst stammt. Kürzlich konnte die konstitutive Expression von CA 125 in vitro durch Mesothelzellen demonstriert werden. Die Expression und Freisetzung von CA 125 durch die Zellen ist also keine erst im Rahmen einer malignen Entartung erworbene Fähigkeit.

Nach Bramwell ME et al., 1983 wird die Expression von CA 125 durch eine hohe Laktatkonzentration induziert und dient dem Ziel, die Zellen vor dem schädigendem Einfluss der Wasserstoffionen zu schützen.
Der Tumormarker CA 125 wurde als ein unreifer Vorläufer der Blutgruppe Lewis A identifiziert. Eine Organ- bzw. Tumorspezifität besteht jedoch nicht (Bast RC Jr et al., 1983; Fleuren GJ et al., 1987). Er ist daher als unspezifischer Marker anzusehen, der bei anderen Karzinomen wie dem Endometriumkarzinom, Tumoren des Intestinaltraktes (Quentmeier A et al., 1987) und bestimmten Pankreastumoren erhöht ist. Doch nicht nur maligne Erkrankungen führen zu dem beschriebenen Markeranstieg. Auch benigne Erkrankungen wie Endometriose, Uterusmyome (Jacobs I et. al, 1989) und Leberzirrhose, aber auch Entzündungen wie z.B. eine Pelveoperitonitis, Adnexitis und viele mehr gehen mit einem CA 125 Anstieg einher (Topalak S et al., 2002; Soper JT et al., 1990). Auch können bei scheinbar gesunden Frauen während der Menstruation Werte von 100 U/ml gemessen werden (Jacobs I et al., 1989). Der Nachweis von CA125 hat auch beim Magenkarzinom prognostische Bedeutung und wird hier als Zeichen einer aggressiven Tumorbiologie angesehen (Webb A et al., 1996). Des weiteren finden sich bei bis zu 1 % aller gesunden Frauen erhöhte CA 125 Spiegel (Bast RC Jr et al., 1983). Gängige Bestimmungsmethoden des CA 125 sind Immunoradiometrische (IRMA) und enzymimmunologische (EIA) Tests. Als Referenzbereich wird ein Wert <35 U/ml angegeben, als kontrollbedürftig gilt der Bereich zwischen 35-65 U/ml.

1.7.2. Tumormarker CA 72-4

CA 72-4 (TAG-72-4- Tumor Assoziiertes Glykoprotein 72) wurde aufgrund seiner Reaktivität mit dem monoklonalen Antikörper B72.3 zuerst isoliert. Es handelt sich dabei um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 220 000 bis 1 000 000 Dalton mit den charakteristischen Eigenschaften eines Mucins (Stieber P et al., 1990). Erhöhte Serumwerte des tumorassoziierten Antigens CA 72-4 wurden bei Patienten mit Magenkarzinomen beobachtet (Gero EJ et al., 1989; Joypaul B et al., 1995; Gonzalez A et al., 1996) des weiteren jedoch auch bei Karzinomen der Mamma, der Lunge, des Kolons und der Ovarien gefunden. Benigne Tumoren sowie gesundes reifes Gewebe zeigen keine Reaktion mit CA 72-4 Antikörpern (Ohuchi N et al., 1990). Jedoch wurden bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Pankreatits, Kollagenosen und Leberzirrhose erhöhte CA 72-4 Spiegel im Blut nachgewiesen. Untersuchungen von Haslholzner U et al., 1996 und Guadagni F et al., 1994 zeigen die klinische Relevanz des Tumormarkers CA 72-4 für das Ovarialkarzinom wegen der hohen Sensitivität der präoperativen Werte insbesondere für das muzinöse Zystadenokarzinom bei guter Spezifität auf. Der Tumormarker CA 72-4 wird im Serum oder Plasma durch den immunoradiometrischen Test (RIA) bestimmt. Als Referenzbereich wird ein Wert < 4 U/ml angegeben.

Prognostische Bedeutung der präoperativ bestimmten Tumormarker CA 125 und CA 72-4

Präoperativer CA 125 Wert
Im Jahre 2003 führten Tingulstad S et al. eine Studie mit 571 Patientinnen mit FIGO-Stadien I-IV zur Ermittelung der Inzidenz und den Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms durch. Sie unterteilten die Patientinnen entsprechend ihren präoperativ bestimmten CA 125 Werten in 3 Guppen: <35 U/ml, 35-199 U/ml und >200 U/ml. In univariater Analyse waren das Alter, FIGO-Stadium, Grade, Histologie, der postoperative Resttumor und das präoperativ ermittelte CA 125 signifikante Prognosefaktoren des Überlebens. In multivariater Testung bestätigten sie das Tumorstadium nach FIGO, den postoperativen Tumorrest und das Alter bei Diagnosestellung als unabhängige prognostische Faktoren.

Auch Makar A et al., 1992 konnten bei 200 Patientinnen die prognostische Bedeutung des präoperativ erhobenen CA 125 Wertes nachweisen, jedoch erst ab einem cut-off von 150 U/ml. Ebenso konnten Geisler JP et al., 1996 in univariater Analyse den präoperativ bestimmten CA 125 Wert als Prognosefaktor des Gesamtüberlebens bestimmen.
Hogdall CK et al. untersuchten 66 Ovarialkarzinompatientinnen mit FIGO I-IV hinsichtlich der prognostischen Relevanz auf das Gesamtüberleben der präoperativ bestimmten Faktoren Tetranectin (TN) und dem CA 125-Wert (Hogdall CK et at., 2002). In der Gruppe der Patientinnen mit lokalisierter Erkrankung (FIGO I+II) war der präoperativ bestimmte CA 125 Wert in univariater Analyse als Prognosefaktor auszumachen. Bei fortgeschrittener Erkrankung (FIGO III+IV) zeigte das präoperativ bestimmte Tetranektin, nicht jedoch der CA 125 Spiegel prognostische Relevanz in univariater Analyse. In der Cox-Regressionsanalyse erhielten sie das Tumorstadium nach FIGO, das präoperativ bestimmte Tetranektin und das Alter als unabhängige Prognosefaktoren. Demgegenüber konnten andere Autoren dem präoperativ bestimmten CA 125 auch in multivariater Analyse eine prognostische Relevanz nachweisen (Cooper BC et al., 2002; Nagele F et al., 1996).
Nagele et al., 1996 konnten bei 54 Patientinnen im Stadium FIGO I die prognostische Bedeutung präoperativ bestimmter CA 125 Werte (cut-off bei 65 U/ml) in seinem Kollektiv belegen. Wurden die GI/GII Tumoren zusammengefasst, so hatte auch das Grading signifikanten Einfluss auf die Prognose, allerdings wiesen Alter und FIGO-Stadium keinen Einfluss auf das Überleben auf. Demgegenüber konnten Gadducci A et al. in einer Studie mit 225 Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinom den präoperativ bestimmten CA 125-Wert keine prognostische Relevanz nachweisen (Gadducci A et al., 1995).

Präoperativer CA 72-4-Wert

Es existieren nur wenige Arbeiten, die sich der prognostische Relevanz des präoperativ bestimmten CA 72-4-Wertes widmen. So untersuchten Gonzalez A et al., 1997 in einer prospektiven Studie mit 48 Patienten die prognostische Wertigkeit und die Abhängigkeit der Tumormarkerexpression von CA 125 und CA 72-4 von anderen Prognosefaktoren wie Grading, postoperativem Resttumor, FIGO-Stadium und histologischem Subtyp. In ihrem Kollektiv wiesen beide Tumormarker einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (CA 125 $p<0,001$; CA 72-4 $p<0,01$) auf. Damit belegten sie den prognostischen Wert beider Tumormarker. Des weiteren konnten sie in multivariaten Analysen die präoperativen CA 125 und CA 72-4 Werte nach dem FIGO-Stadium als unabhängige prognostische Faktoren identifizieren (CA 125 $p<0,05$; CA 72-4 $p<0,005$).

2. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Am vergleichsweise großen und sorgfältig nachbeobachteten Patientinnenkollektiv (n=212) der Universitätsfrauenklinik München Großhadern sollten etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms und ihre gegenseitige Abhängigkeit (Korrelation) untersucht werden. Besonderer Wert wurde auf die Prüfung der prognostischen Bedeutung der Tumormarker CA 125 und CA 72-4 gelegt.
Weiterhin wurde die Freisetzung und Korrelation beider Biomarker in Abhängigkeit von FIGO-Stadium, Histologie, Tumordifferenzierung, postoperativem Resttumor, Aszites, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung geprüft.
Abschließend erfolgte eine Untersuchung auf Unabhängigkeit der Faktoren FIGO-Stadium, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung, Tumordifferenzierung, Resttumor und der Tumormarker CA 72-4 und CA 124 in multivariater Analyse (Cox-Regressionanalyse).

3. Material und Methoden

3.1. Patientengut

In dieser Arbeit sind 212 Patientinnen, die mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms im Klinikum Großhadern in München im Zeitraum von 1988-2001 therapiert wurden, ausgewertet worden.

Einschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in diese Untersuchung war die präoperative Bestimmung des Tumormarkers CA 72-4. Zusätzlich wurde bei über der Hälfte der Fälle der Marker CA 125 gemessen. Das untersuchte Kollektiv umfasst Patientinnen mit den Stadien FIGO I-IV mit histologisch gesichertem Ovarialkarzinom. Sie wurden im oben genannten Klinikum nachbetreut. Erforderlich für den Einschluss in diese Untersuchung war außerdem das Vorliegen klinischer Daten, sowie ein komplettes Follow-Up der Patientinnen.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit anderen schweren Krankheitsbildern und Frauen, die in anderen Kliniken primär operiert und anschließend zur Komplettierung der Operation bzw. Therapie ans Klinikum Großhadern überwiesen wurden.

Klinische Angaben

Im Rahmen der Analyse wurden folgende klinische und pathologische Prognosefaktoren den vorliegenden Krankenakten entnommen:

- Alter bei Primäroperation
- Tumorstadium nach FIGO
- Histologischer Subtyp
- Differenzierungsgrad
- Postoperativ verbliebene Tumormasse
- Aszitesmenge bei Primäroperation

Nochmals geprüft und ergänzt wurden diese Angaben durch:

- Daten der zuständigen Einwohnermeldeämter
- Befunde aus der Nachsorgesprechstunde
- direkte Anfrage beim Haus- bzw. weiterbehandelnden Arzt
- telefonische Anfragen

3.2. Die Altersverteilung des Kollektivs

Die Altersverteilung des untersuchten Kollektivs (n=212) zum Zeitpunkt der Primäroperation ist der unten dargestellten Abbildung 1 zu entnehmen.
Das Durchschnittsalter lag bei 61 ± 12 Jahren. Dabei war die jüngste Patientin 28 Jahre alt, die älteste 88 Jahre. Die individuelle Nachbeobachtungszeit nach Primärintervention (Operation) betrug im Mittel 3,54 ± 3 Jahre mit einer Spannbreite von 17 Jahren.

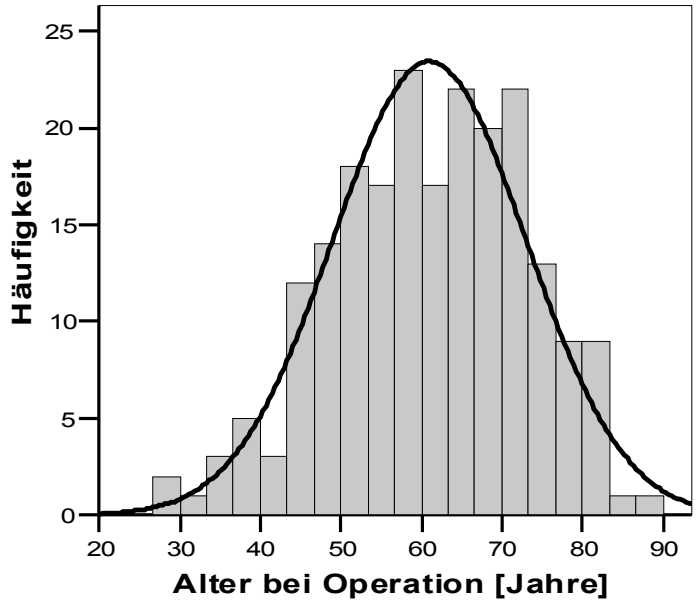

Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen bei Primäroperation im Kollektiv (n=212)

3.3. Histologie

Das untersuchte Kollektiv beinhaltete alle in Tabelle 1 aufgeführten histologischen Differenzierungen. Es überwog das seröse Ovarialkarzinom mit 64,2 % (n=136), gefolgt vom endometroiden Subtyp (14,6 %; n=31) und den undifferenzierten Karzinome mit 10,4 % (n=22). Die muzinöse Differenzierung war mit 5,7 % (n=12) und die klarzelligen Karzinome waren mit 1,9 % (n=4) vertreten. Die Transitionalzellkarzinome, die Plattenepithelkarzinome und die epithelialen Mischtumoren waren je zu gleichen Anteilen (0,5 %; n=1) im Kollektiv zu finden. Des weiteren waren 4 Tubenkarzinome (1,9 %) zu eruieren.

Tabelle 1: Verteilung der histologischen Tumordifferenzierungen im Kollektiv (n=212)

Histologie	**Prozentualer Anteil [%]**	**Anzahl (n)**
Seröses Karzinom	64,2	136
Muzinöses Karzinom	5,7	12
Endometroides Karzinom	14,6	31
Klarzell- Karzinom	1,9	4
Transitionalzellkarzinom	0,5	1
Plattenepithelkarzinom	0,5	1
Epithelialer Mischtumor	0,5	1
Undifferenziertes Karzinom	10,4	22
Tuben Karzinom	1,9	4
Gesamt	**100**	**212**

Es wurden die vier größten Gruppen zur statistischen Evaluation herangezogen. Somit stellen die serösen, muzinösen, endometroiden und undifferenzierten Karzinome jeweils einzelne Kollektive dar. Die Tabelle 2 gibt die Kollektivgröße sowie deren prozentualen Anteil wieder. Die Abbildung 2 illustriert die Verteilung der vier histologischen Differenzierungen im Kollektiv (n=212).

Tabelle 2: Verteilung der histologischen Tumordifferenzierungen im Kollektiv (n=201)

Histologie	**Anzahl der Patientinnen**	**Prozent. Anteil [%]**
Serös	136	67,7
Muzinös	12	6
Endometroid	31	15,4
Undifferenziert	22	10,9
Gesamt	**201**	**100**

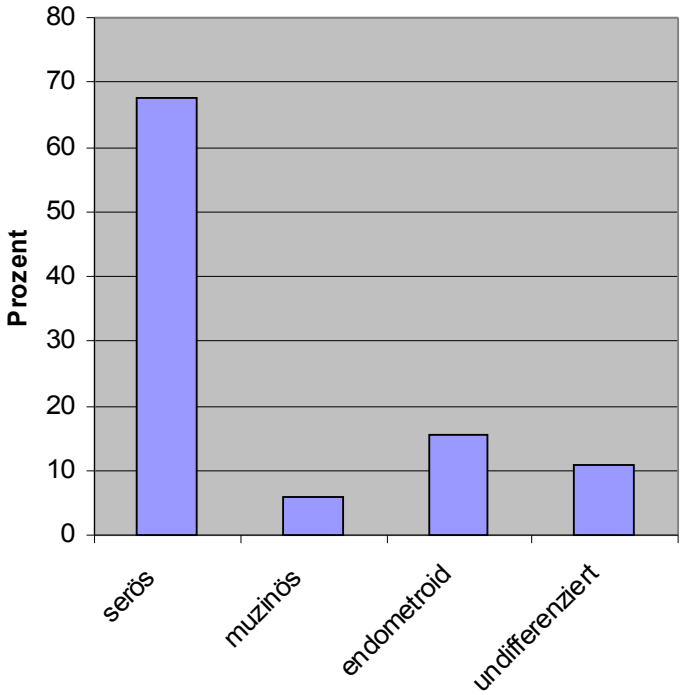

Abbildung 2: Verteilung der histologischen Differenzierungen im Kollektiv (n=201)

3.4. Stadienverteilung nach FIGO

99 Patientinnen (47,1 %) hatten Ovarialkarzinome im Stadium FIGO III entwickelt. 44 Patientinnen (21 %) wiesen ein weit fortgeschrittenes Tumorleiden auf (FIGO IV). Bei 43 Patientinnen des Kollektivs (20,5 %) war ein Ovarialkarzinom des FIGO-Stadiums I und bei 24 Patientinnen (11,4 %) ein FIGO-Stadium II zu eruieren. Bei zwei Patientinnen waren bezüglich des FIGO Stadiums keine Angaben vorhanden. Sie werden demzufolge in der folgenden Analyse nicht berücksichtigt. Siehe hierzu Tabelle 3 und Abbildung 3.

Tabelle 3: Verteilung der Tumorstadien nach FIGO im Kollektiv (n=210)

Tumorstadium	**Anzahl der Patientinnen**	**Prozent. Anteil [%]**
FIGO I	43	20,5
FIGO II	24	11,4
FIGO III	99	47,1
FIGO IV	44	21,0
Gesamt	**210**	**100**

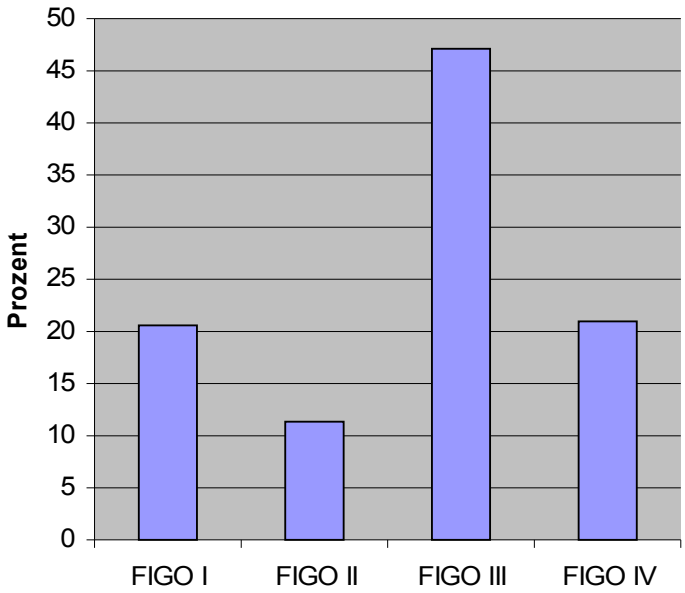

Abbildung 3: Verteilung der Tumorstadien nach FIGO im Kollektiv (n=210)

.

3.5. Differenzierungsgrad - Grading

Bezüglich des Differenzierungsgrades waren die schlecht differenzierten (G3) Karzinome mit einem Anteil von 58,8 % (n=124) vertreten. 69 Patientinnen (32,7 %) wurden als G2 Tumoren eingestuft und 18 Patientinnen (8,5 %) wiesen einen guten Differenzierungsgrad (G1) des Ovarialkarzinoms auf. Bei einer Patientin war die Tumordifferenzierung nicht bekannt, diese wird daher in der folgenden Analyse nicht berücksichtigt.

Tabelle 4: Verteilung des Differenzierungsgrades im Kollektiv (n=211)

Differenzierungsgrad	**Anzahl der Patientinnen**	**Prozent. Anteil [%]**
G 1	18	8,5
G 2	69	32,7
G 3	124	58,8
Gesamt	**211**	**100**

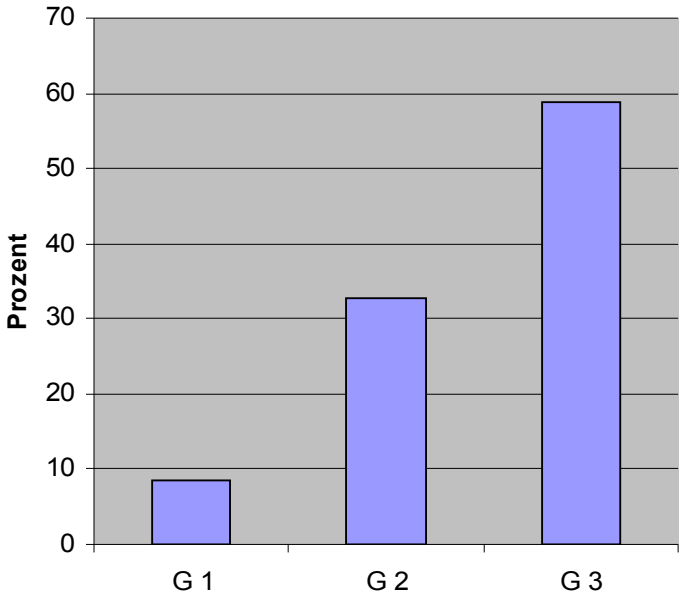

Abbildung 4: Verteilung des Differenzierungsgrades im Kollektiv (n=211)

3.6. Tumorrest nach Primäroperation

Bei 193 Patientinnen (91 %) des Kollektivs (n=212) war der postoperativ verbliebene Tumorrest bekannt, bei 19 Fällen (9 %) fehlte diese Angabe. Bei 81 Patientinnen (42 %) wurde eine vollständige Entfernung des makroskopischen Tumorgewebes erreicht (R 0). Bei 57 (29,5 %) Patientinnen blieben Tumorreste von ≤1 cm im Körper zurück (R 1). Bei 55 Patientinnen (28,5 %) des Kollektivs verblieb ein Tumorvolumen >1 cm im Körper (R 2).

Tabelle 5: Verteilung von Resttumor nach Primäroperation im Kollektiv (n=193)

Tumorrest nach Primäroperation	**Anzahl der Patientinnen**	**Prozent. Anteil [%]**
R 0	81	42
R 1	57	29,5
R 2	55	28,5
Gesamt	**193**	**100**

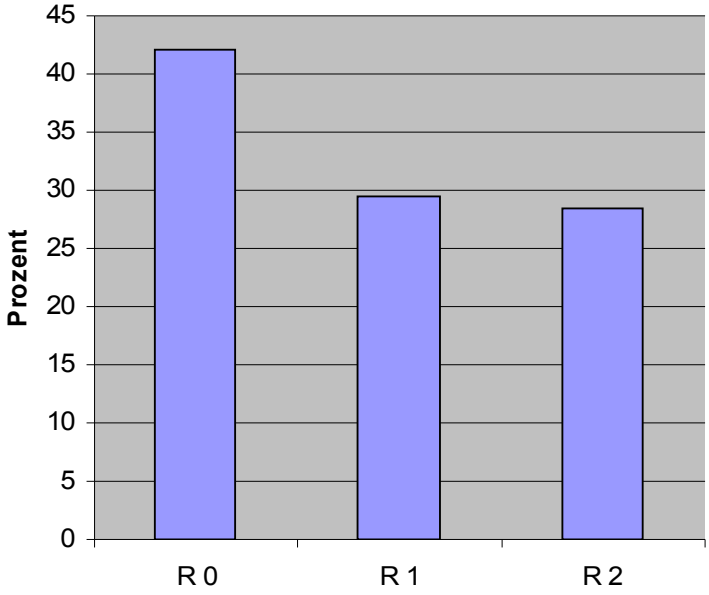

Abbildung 5: Verteilung des postoperativen Tumorrestes im Kollektiv (n=193)

3.7. Aszites

Bei 33 Patientinnen (37,5 %) war kein Aszites vorhanden. Bei 16 Patientinnen (18,2 %) waren weniger oder 500 ml Aszites zum Zeitpunkt der Primäroperation vorhanden. Mehr als 500 ml waren bei 39 Patientinnen (44,3 %) vorhanden. In 124 Fällen lagen keine Angaben über das Vorhandensein von Aszites vor.

Tabelle 6: Verteilung des Aszites im Kollektiv zum Zeitpunkt der Primäroperation (n=88)

Aszites	**Anzahl der Patientinnen**	**Prozent. Anteil [%]**
kein Aszites	33	37,5
wenig (≤ 500ml)	16	18,2
viel (> 500 ml)	39	44,3
Gesamt	**88**	**100**

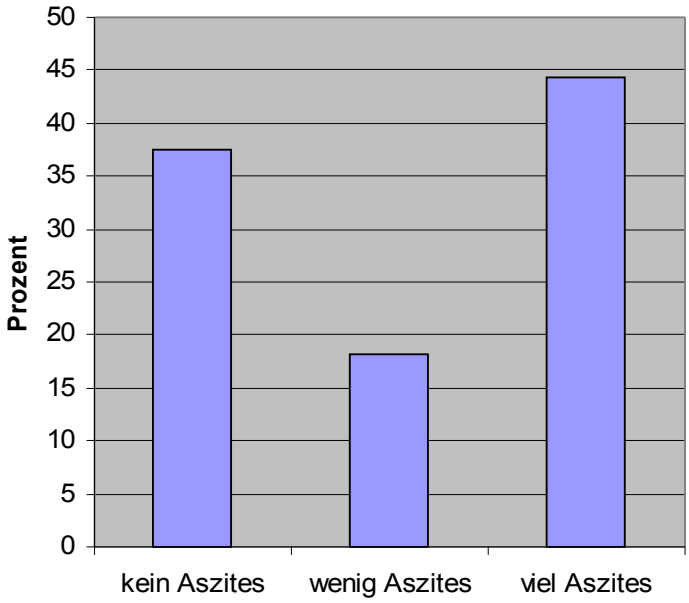

Abbildung 6: Verteilung des Aszites im Kollektiv (n=88)

3.8. Status

123 Patientinnen (58 %) sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2003) am Ovarialkarzinom verstorben, 82 (38 %) lebten noch mit oder ohne Zeichen der Erkrankung. In 7 Fällen (0,3 %) ließ sich der Status nicht erheben.

3.9. Tumormarker

Tabelle 7: Verteilung der Tumormarker CA 125 und CA 72-4 im Kollektiv (n=212)

Tumormarker	**Fallzahl**	**Minimum [U/ml]**	**Maximum [U/ml]**	**Mittelwert [U/ml]**	**Standard Abweichung [U/ml]**
CA 72-4	212	0,8	2539	67,74	263,93
CA 125	113	4	15356	1650,93	2779,8
Gesamt	212	-	-	-	-

Der Mittelwert des präoperativ bestimmten Tumormarkers CA 72-4, der bei allen Patientinnen bestimmt (n=212, 100 %) wurde, lag in diesem Kollektiv bei 67 U/ml. Der geringste Wert ist mit 0,8 U/ml und der höchste Wert mit 2539 U/ml bestimmt worden. In der Abbildung 7 ist die Verteilung des Tumormarkers CA 72-4 im Kollektiv dargestellt und auf der X-Achse logarithmisch aufgetragen. Der für den Tumormarker CA 72-4 häufig verwendete cut-off Wert liegt bei 3,8 U/ml und ist in der Abbildung gekennzeichnet.

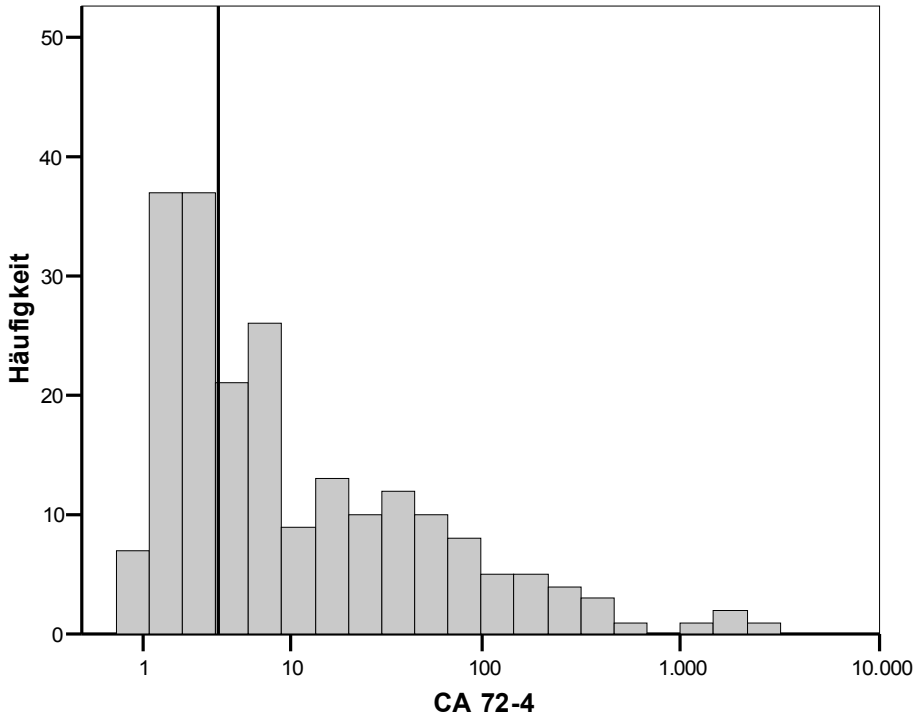

Abbildung 7: Verteilung des Tumormarkers CA 72-4 im Kollektiv (n=212)

Von 113 Patientinnen (53 %) des Kollektivs wurde der Tumormarker CA 125 präoperativ bestimmt, dabei lag der Mittelwert bei 1650,93 U/ml, das Minimum bei 4 U/ml und das Maximum der bestimmten CA 125 Werte bei 15356 U/ml. Häufig verwendete cut-off Werte dieses Markers liegen bei 35 U/ml sowie bei 65 U/ml. Beide können der Abbildung 8 entnommen werden.

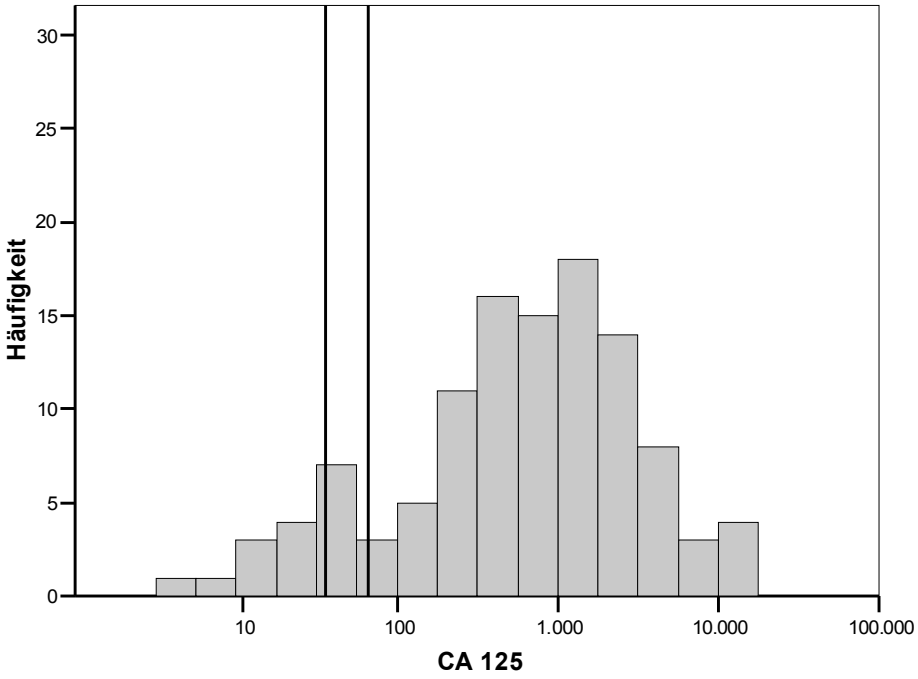

Abbildung 8: Verteilung des Tumormarkers CA 125 im Kollektiv (n=113)

3.10. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden tabellarisch als Variablen verschlüsselt und mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 11.25 ausgewertet. Die Datensätze wurden auf ihre Richtigkeit überprüft, sowie gegebenenfalls ergänzt. Es wurden mit Häufigkeitstabellen und Histogrammen die Häufigkeiten verschiedener Variablen errechnet und zum Teil graphisch dargestellt.

Bei der statistischen Datenanalyse wurden folgende Verfahren verwendet:
Bivariate Korrelationen, Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen, Regressionsanalysen nach Cox, sowie die Kruskal-Wallis-Analyse.
Die Kruskal-Wallis-Analyse ist das verteilungsunabhängige Pendant der Varianzanalyse auf k>2 Stichproben. Diese „Rangvarianzanalyse“ setzt also mindestens ordinalskalierte Daten voraus und daß die Verteilung der k- unabhängigen Stichproben bis auf die Lageparameter ungefähr gleich sind. Dann kann mit diesem multiplen Test überprüft werden, ob die Mediane aller Stichproben gleich sind oder ob dies nicht der Fall ist.
Durch die Erstellung von Kreuztabellen wurden kombinierte Häufigkeitsverteilungen zweier oder mehrerer Variablen dargestellt; sie stellen somit zwei- oder mehrdimensionale Häufigkeitsverteilungen dar. Dabei finden Zusammenhangsmaße Verwendung, die die Stärke eines Zusammenhanges zweier Variablen messen und durch die Berechnung einer Maßzahl quantifizieren
Als Zusammenhangsmaß steht der Pearson`sche Korrelationskoeffizient zur Verfügung.
Dieser geht jedoch von einem streng linearen Zusammenhang der Variablen aus. Somit ist seine Anwendung aufgrund dieser Bedingung stark eingeschränkt. Er kann Werte zwischen 1 und -1 annehmen. Dabei weisen diese Werte auf einen perfekt positiven bzw. perfekt negativen Zusammenhang hin. Ein Wert von 0 ergibt sich, wenn keinerlei Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Da es sich bei den tumorbiologischen Faktoren um nichtparametrische Daten handelt, wurden die Korrelationsverfahren nach Spearman-Rho bzw. Kendall-Tau-b verwendet, um Zusammenhänge und deren Ausmaß zwischen Variablen zu überprüfen.
Für jeden Korrelationskoeffizienten wurde in dieser Arbeit das Signifikanzniveau p angegeben. Korrelationskoeffizienten mit einer Signifikanz von unter 0,05 (5 %) zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen auf.
Die Überlebens- und rezidivfreien Zeiten wurden nach der Kaplan-Meier Methode berechnet und graphisch dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven geben dabei an, nach welcher Zeit noch welcher Anteil der beobachteten Patientinnen am Leben- bzw. rezidivfrei war.
Dabei werden nach der Kaplan-Meier-Methode alle Informationen innerhalb der Beobachtungszeit gewertet. Mit Hilfe des Log-Rank Testes, des Breslow- und des Tarone-Ware wurde die beobachteten Unterschiede in den Überlebenskurven auf ihre statistische Signifikanz geprüft.
Mit Hilfe der COX-Regressionsanalyse werden Beziehungen und Wechselwirkungen zwischen Prognosefaktoren in einer multivariaten Analyse untersucht. So kann mit dieser Methode ermittelt werden, welche Prognosefaktoren unabhängig von anderen Faktoren bzw. gegenseitigen Wechselwirkungen signifikanten Einfluss auf die Prognose nehmen.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Prognosefaktoren

4.1.1. Alter

4.1.1.1. Alter und rezidivfreie Zeit

Die Patientinnen wurden in zwei Kollektive unterteilt. Im ersten Kollektiv wurden Frauen bis einschließlich zum 40. Lebensjahr zusammengefasst (n=11). Das zweite Kollektiv beinhaltete Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits das 40. Lebensjahr vollendet hatten bzw. älter waren (n=180). Die Altersgrenze wurde in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur gewählt. Wie in Tabelle 8 aufgeführt, betrug die 5-Jahresrezidivfreiheitsrate (5-JRR) des ersten Kollektivs (n=11) 60 % und die mittlere rezidivfreie Zeit 5,92 Jahre. Die Patientinnen des zweiten Kollektivs (n=180) wiesen eine 5-Jahresrezidivfreiheitsrate (5-JRR) von 31 % auf und blieben durchschnittlich 4,76 Jahre rezidivfrei. Das Ergebnis der statistischen Analyse ist unten aufgeführt. Der Unterschied der rezidivfreien Zeiten beider Kollektive erwies sich als nicht signifikant (p=0,097).

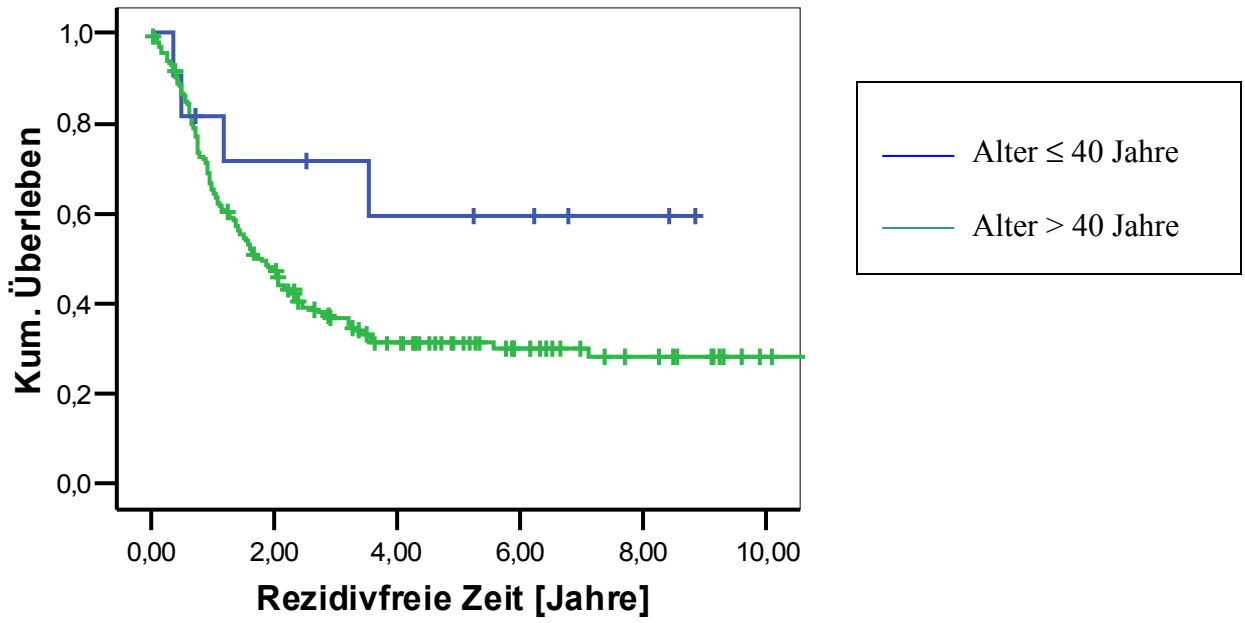

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeit in Abhängigkeit vom Alter (n=191). Mittlere rezidivfreie Zeiten und Statistik

Alter bei Diagnose	Anzahl der Patientinnen	Mittlere rezidivfreie Zeit [Jahre]	Standard Fehler
Alter ≤ 40 Jahre	11	5,92	1,17
Alter > 40 Jahre	180	4,76	0,42
Gesamt	191		

Test	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanzniveau
Log Rank	2,75	1	0,0972
Breslow	1,99	1	0,1582
Tarone-Ware	2,42	1	0,1197

Wie in Tabelle 8 ersichtlich, schied innerhalb des ersten Kollektivs (Alter ≤ 40 Jahre; n=11) die letzte Patientin 8,76 Jahre nach der Operation aus der Nachbeobachtung aus, so dass für diese Gruppe keine 10-Jahresrezidivfreiheitsrate angegeben werden kann.

Tabelle 8: Rezidivfreiheitsraten der Kollektive

Alter bei Diagnose [Jahre]	5-JRR [%]	10-JRR [%]
≤ 40 Jahre	60	/
> 40 Jahre	31	28

4.1.1.2. Alter und Überlebenszeit

Die Patientinnen des ersten Kollektivs (Alter ≤ 40 Jahre; n=9) zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75 % und überlebten im Mittel 6,60 Jahre. Das zweite Kollektiv (Alter > 40 Jahre; n=194) überlebte im Mittel 6,66 Jahre bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 36 %. Der Unterschied der Überlebenszeiten beider Kollektive war mit p=0,12 nicht signifikant. Diese Ergebnisse veranschaulichen Abbildung 10 und Tabelle 9.

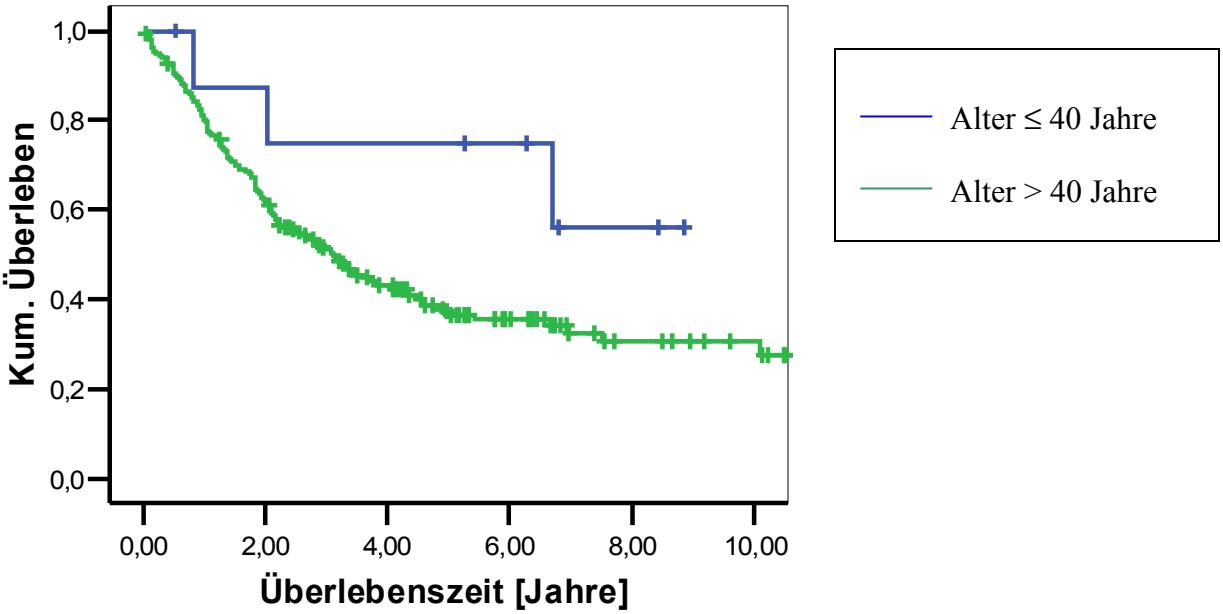

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse hinsichtlich des Alters (n=203)
Mittlere Überlebenszeit und Statistik

Alter bei Diagnose	Anzahl der Patientinnen	Mittlere Überlebens-Zeit [Jahre]	Standard Fehler
Alter ≤ 40 Jahre	9	6,60	1,12
Alter > 40 Jahre	194	6,66	0,58
Gesamt	203		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	2,48	1	0,1155
Breslow	2,40	1	0,1212
Tarone-Ware	2,59	1	0,1073

Die 10-JÜR konnte nur für das zweite Kollektiv (Alter > 40 Jahre) berechnet werden, da die letzte Patientin des ersten Kollektivs (Alter ≤ 40 Jahre) vor Ablauf der 10-Jahres-Nachbeobachtungszeit ausschied.

Tabelle 9: Überlebensraten der Kollektive

Alter bei Diagnose [Jahre]	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]
Alter ≤ 40 Jahre	75	/
Alter > 40 Jahre	36	28

4. 1. 2. Tumorstadium nach FIGO

4.1.2.1. Tumorstadium nach FIGO und rezidivfreie Zeit

Das Patientengut wurde je nach diagnostiziertem Stadium FIGO I-IV in vier Kollektive eingeteilt. Die durchschnittliche rezidivfreie Zeit betrug dabei für das Stadium I (n=39) 9,65 Jahre mit einer Fünf-Jahres-Rezidivfreiheitsrate (5-JRR) von 76 % und einer Zehn-Jahres-Rezidivfreiheitsrate (10-JRR) von 70 % und für das Stadium FIGO II (n=20) 6,47 Jahre mit 5- und 10-JRR von 53 %.
Die Patientinnengruppe mit FIGO III klassifizierten Tumoren (n=91) blieben durchschnittlich 2,93 Jahre rezidivfrei mit einer 5-JRR von 19 %, die Gruppe mit Stadium FIGO IV waren im Mittel 2,05 Jahre rezidivfrei mit einer 5-JRR von 14 %. Die 10-JRR der FIGO-Stadien III und IV konnten aufgrund des Ausscheidens aller Patientinnen vor Ablauf der 10 Jahre Nachbeobachtungszeit nicht ermittelt werden. Siehe hierzu Tabelle 10. Die rezidivfreien Zeiten der vier Kollektive sind mit $p<0,001$ signifikant unterschiedlich. Vergleiche hierzu Abbildung 11.

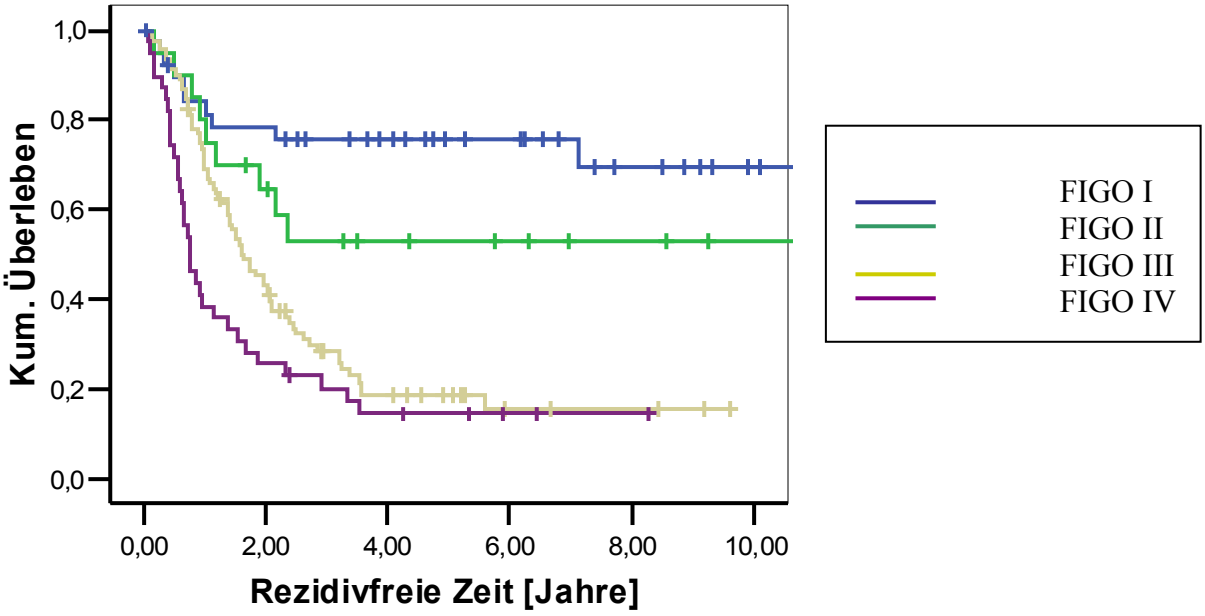

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeit in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium (n=189). Mittlere rezidivfreie Zeit und Statistik

FIGO-Stadium	Anzahl der Patientinnen	Mittlere rezidivfreie Zeit [Jahre]	Standard Fehler
FIGO I	39	9,65	0,9
FIGO II	20	6,47	1,14
FIGO III	91	2,93	0,35
FIGO IV	39	2,05	0,43
Gesamt	189		

Test	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanzniveau
Log Rank	38,74	3	<0,001
Breslow	32,62	3	<0,001
Tarone-Ware	35,90	3	<0,001

Tabelle 10: Rezidivfreiheitsraten der Kollektive

FIGO-Stadium	5-JRR [%]	10-JRR [%]
FIGO I	76	70
FIGO II	53	53
FIGO III	19	/
FIGO IV	14	/

4.1.2.2. Tumorstadium und Überlebenszeit

Die Patientinnen mit Stadium FIGO I (n=39) lebten im Mittel 10,60 Jahre und zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) von 67 % (10-JÜR: 63%). Die Patientinnen mit Stadium II (n=21) lebten durchschnittlich 5,98 Jahre mit einer 5-JÜR von 50 % (10-JÜR: 40 %). Die Kollektive der Stadien FIGO III (n=97) und IV (n=44) wiesen durchschnittlich Überlebenszeiten von 4,51 Jahren und 4,13 Jahren auf. Dabei zeigten die Patientinnen mit Stadium nach FIGO III eine 5-JÜR von 30 % (10-JÜR: 24 %), die Patientinnen mit Stadium FIGO IV eine 5-JÜR von 26 % (10-JÜR: 14 %). Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Abbildung 12) und nachfolgende Statistik zeigt signifikante Unterschiede mit p=0,0009 im Hinblick auf die Überlebenszeit der Patientinnen in Abhängigkeit vom Stadium nach FIGO.

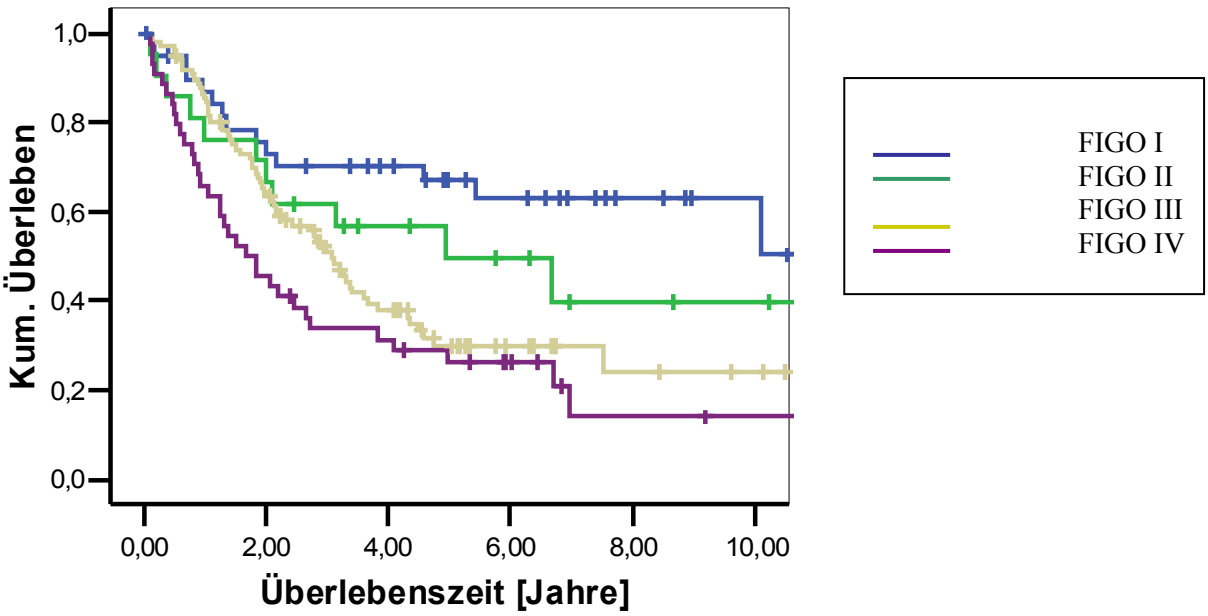

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse hinsichtlich des FIGO-Stadiums (n=201) Mittlere Überlebenszeit und Statistik

FIGO-Stadium	Anzahl der Patientinnen	Mittlere Überlebens-Zeit [Jahre]	Standard Fehler
FIGO I	39	10,60	1,39
FIGO II	21	5,98	1,05
FIGO III	97	4,51	0,43
FIGO IV	44	4,13	0,91
Gesamt	201		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	16,55	3	0,0009

Tabelle 11: Überlebensraten der Kollektive

FIGO-Stadium	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]
FIGO I	67	63
FIGO II	50	40
FIGO III	30	24
FIGO IV	26	14

4.1.2.3. Korrelation des Tumorstadiums nach FIGO mit den Parametern Grading, Resttumor, Aszites und den Tumormarkern CA 125 und CA 72-4

In der folgenden Untersuchung wird auf eine Korrelation des Tumorstadiums nach FIGO mit den Parametern Grading, postoperativer Resttumor, Aszites und den Tumormarkern CA 125 und CA 72-4 geprüft. Die Tumordifferenzierung und der postoperativ verbliebene Resttumor korrelieren hoch signifikant mit dem Tumorstadium FIGO ($p<0,001$). Auch der Tumormarker CA 125 korreliert signifikant mit $p=0,03$ mit dem Tumorstadium nach FIGO. Demgegenüber besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium nach FIGO und der intraoperativ erhobenen Aszitesmenge ($p=0,327$) sowie dem Tumormarker CA 72-4 ($p=0,229$). Die Signifikanzniveaus sind in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Korrelationen des Tumorstadiums nach FIGO mit unterschiedlichen Parametern

Parameter	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)	Kendall-Tau-b	Signifikanz (2-seitig)
Grading	0,240	<0,001	0,214	0,001
Resttumor	0,454	<0,001	0,411	<0,001
Aszites	0,106	0,327	0,091	0,337
CA 72-4	0,083	0,229	0,065	0,220
CA 125	0,206	0,030	0,156	0,033

4.1.3. Operation

4.1.3.1. Operationsradikalität und rezidivfreie Zeit

Das Patientengut wird in drei Kollektive unterteilt. Das erste bilden die Patientinnen, bei denen makroskopische Tumorfreiheit (R0) erzielt werden konnte (n=73). Das zweite Kollektiv bilden Patientinnen, bei denen nach der Primäroperation ≤1cm Resttumor (n=54) im Körper verblieb. Das dritte Kollektiv beinhaltet Patientinnen mit Resttumor >1 cm (n=47). Die rezidivfreie Zeit der tumorfrei operierten Patientinnen beträgt 7,32 Jahre ihre 5-JRR beläuft sich auf 62 % und ihre 10-JRR 58 %. Die zweite Gruppe blieb im Mittel 1,71 Jahre (Median: 1,37 Jahre) rezidivfrei bei einer 5-Jahresrezidivfreiheitsrate von 5 %. Die Patientinnen der dritten Gruppe blieben im Mittel 2,34 Jahre (Median: 0,78 Jahre) rezidivfrei bei einer 5-Jahresrezidivfreiheitsrate von 10 %. Für das zweite und dritte Kollektiv konnten wiederum keine 10-JRR ermittelt werden, da die Patientinnen vor Ende der 10 Jahre aus der Nachbeobachtung ausschieden. Die Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 13) illustriert die signifikanten Unterschiede ($p<0,001$) der rezidivfreien Zeiten der drei Kollektive in Abhängigkeit von der Operationsradikalität.

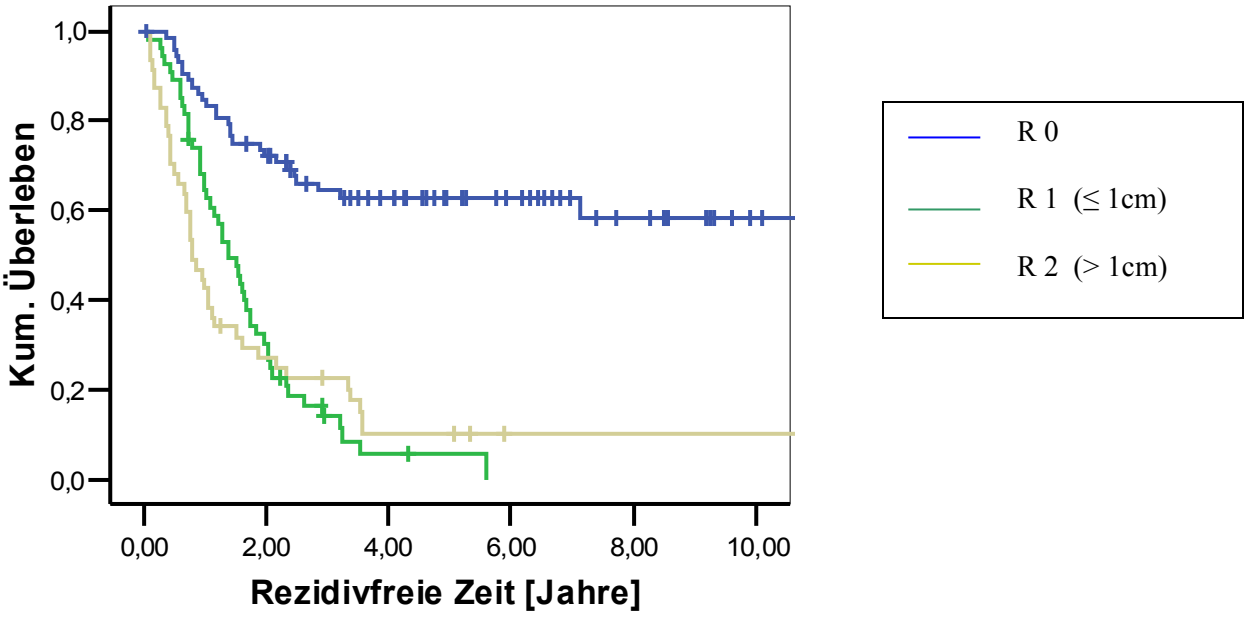

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeit in Abhängigkeit von der Operationsradikalität (n=174). Mittlere rezidivfreie Zeit und Statistik

Resttumor	Anzahl der Patientinnen	Mittlere rezidivfreie Zeit [Jahre]	Standard Fehler
R 0	73	7,32	0,58
R 1	54	1,71	0,18
R 2	47	2,34	0,56
Gesamt	174		

Test	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanzniveau
Log Rank	55,07	2	<0,001
Breslow	44,47	2	<0,001
Tarone-Ware	49,33	2	<0,001

Tabelle 13: Rezidivfreiheitsraten der Kollektive

Operationsradikalität	5-JRR [%]	10-JRR [%]
R 0	62	58
R 1	5	/
R 2	10	/

4.1.3.2. Operationsradikalität und Überlebenszeit

Die Überlebenszeit der tumorfrei operierten Patientinnen (n=76) betrug im Mittel 9,94 Jahre, ihre 5-JÜR beträgt 64 % (10-JÜR: 57 %). Das zweite Kollektiv (R 1; n=56) überlebte im Mittel 2,69 Jahre (Median: 2,43 Jahre), die dritte Gruppe (R 2; n=54) jedoch 4,17 Jahre (Median: 1,42 Jahre). Die 5-und 10-Jahresüberlebensraten sind der Tabelle 14 zu entnehmen. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Abbildung 14) gibt den Zusammenhang zwischen der Operationsradikalität und der Prognose wieder, wobei Patientinnen ohne Resttumor einen besseren Verlauf aufweisen. Die drei Patientenkollektive unterschieden sich somit signifikant (p<0,001) hinsichtlich der Überlebenszeit.

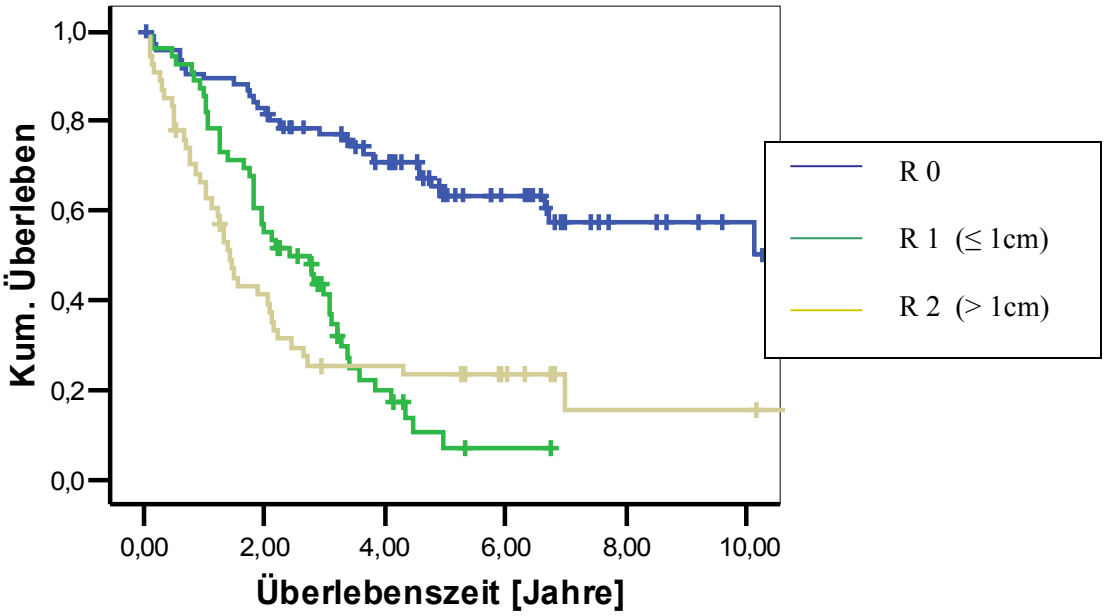

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der Operationsradikalität (n=186). Mittlere Überlebenszeit und Statistik

Resttumor	Anzahl der Patientinnen	Mittlere Überlebens-Zeit [Jahre]	Standard Fehler
R 0	76	9,94	0,88
R 1	56	2,69	0,24
R 2	54	4,17	0,99
Gesamt	186		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	40,84	2	<0,001

Tabelle 14: Überlebensraten der Kollektive

Operationsradikalität	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]
R 0	64	57
R 1	7	/
R 2	23	16

4.1.3.3. Korrelationen des Parameters Operationsradikalität mit den Faktoren Stadium FIGO, Grading, Aszites und den Tumormarkern CA 125 und CA 72-4

Die Korrelationen des prognostischen Faktors Operationsradikalität mit den Parametern Tumorstadium FIGO, Grading, Aszites und den Tumormarkern CA72-4 und CA 125 stellt die Tabelle 15 dar. Der postoperative Resttumor korreliert mit allen untersuchten und oben genannten Parametern signifikant. Besonders hohe Korrelationen mit $p<0,001$ wurden mit den Parametern FIGO-Stadium und Aszites beobachtet.

Tabelle 15: Korrelation des Parameters Operationsradikalität mit den Faktoren FIGO, G, Aszites, CA 72-4, CA125

Parameter	Spearman-Rho	Signifikanz (2-seitig)	Kendall-Tau-b	Signifikanz (2-seitig)
FIGO	0,454	<0,001	0,411	<0,001
Grading	0,167	0,002	0,156	0,019
Aszites	0,392	<0,001	0,349	<0,001
CA 72-4	0,221	0,002	0,171	0,002
CA 125	0,447	0,006	0,346	<0,001

4.1.4. Aszites

4.1.4.1. Aszites und rezidivfreie Zeit

Wie in Tabelle 16 ersichtlich wurden drei Kollektive nach der Menge des vorhandenen Aszites gebildet. Beim ersten Kollektiv (n=30; 37 %) war zum Zeitpunkt der Operation kein Aszites nachweisbar. Diese Patientinnen blieben im Mittel 4,30 Jahre rezidivfrei, bei einer 5-JRR von 38 %. Bei 15 Patientinnen (zweites Kollektiv; 18,5 %) war zum Zeitpunkt der Operation ≤ 500 ml Aszites festgestellt worden. Sie blieben im Durchschnitt 4,01 Jahre rezidivfrei bei einer 5-Jahres Rezidivfreiheitsrate von 40 %. Zu einem dritten Kollektiv wurden Patientinnen zusammengefasst, die mehr als 500 ml Aszites aufwiesen (n=36; 44 %). Sie entwickelten im Mittel 3,80 Jahre kein Rezidiv bei einer 5-JRR von 25 %. Die Tabelle 16 enthält ergänzend die 10-JRR des dritten Kollektivs. Die 10-JRR der anderen beiden Kollektive konnten nicht ermittelt werden, da alle Patientinnen vor Ende der 10 Jahre aus der Nachbeobachtung ausschieden. In der Abbildung 15 wird der Einfluss der Aszitesmenge auf die rezidivfreie Zeit graphisch dargestellt. Die rezidivfreien Zeiten der drei Kollektive unterscheiden sich nicht signifikant (p=0,6188) voneinander.

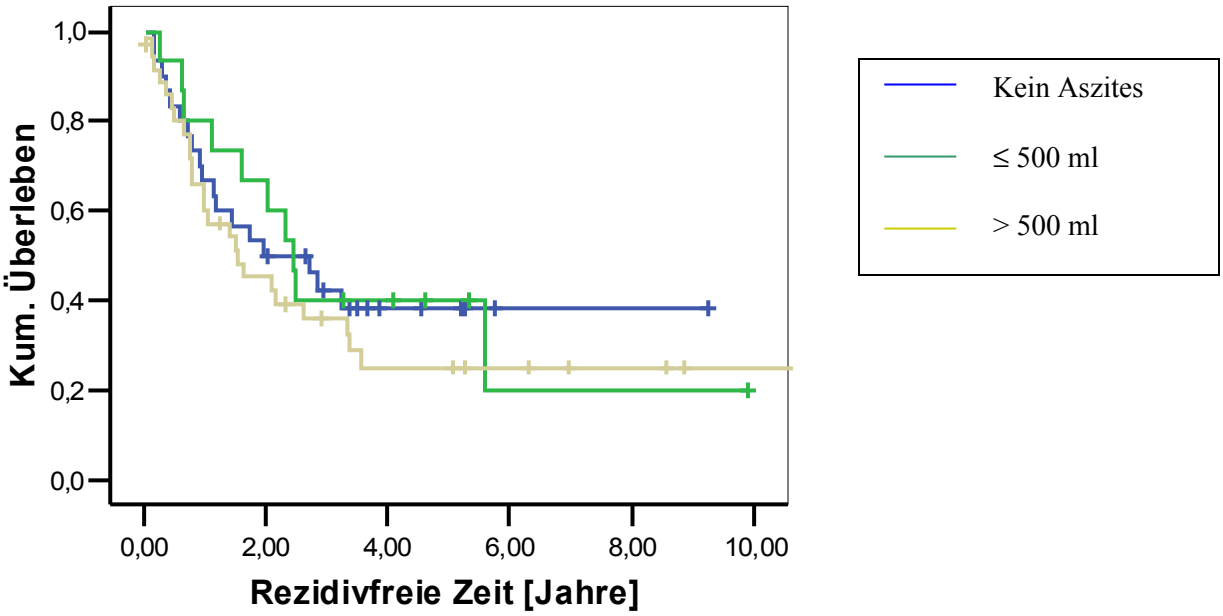

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeit hinsichtlich der Aszitesmenge bei Primäroperation (n=81). Mittlere rezidivfreie Zeit und Statistik

Aszitesmenge bei Primäroperation	Anzahl der Patientinnen	Mittlere rezidivfreie Zeit [Jahre]	Standard Fehler
kein Aszites	30	4,30	0,74
≤ 500 ml	15	4,01	1,01
> 500 ml	36	3,80	0,76
Gesamt	81		

Test	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanzniveau
Log Rank	0,96	2	0,6188
Breslow	1,25	2	0,5352
Tarone-Ware	1,15	2	0,5641

Tabelle 16: Rezidivfreiheitsraten der Kollektive

Aszitesmenge bei Primäroperation	5-JRR [%]	10-JRR [%]
kein Aszites	38	/
≤ 500 ml	40	/
> 500 ml	25	25

4.1.4.2. Aszites und Überlebenszeit

Die mittlere Überlebenszeit des ersten Kollektivs (n=30; 37 %) betrug 5,84 Jahre (Median: 3,41 Jahre) bei einer 5-JÜR von 50 %. Die Patientinnen, die ≤ 500 ml Aszites entwickelt hatten (n=16) überlebten im Durchschnitt 8,27 Jahre (Median: 4,32 Jahre) bei einer 5-JÜR von 45 %. Beim dritten Kollektiv war während der Operation mehr als 500 ml Aszites festgestellt worden (n=37). Sie überlebten im Mittel 4,31 Jahre (Median: 2,64 Jahre) bei einer 5-JÜR von 34 %. Die 10-JÜR der drei Kollektive sind der Tabelle 17 zu entnehmen. Der Einfluss der Aszitesmenge auf die Überlebenszeit ist in Abbildung 16 graphisch dargestellt. Die Unterschiede der Überlebenszeiten der drei Kollektive waren mit p=0,35 nicht signifikant.

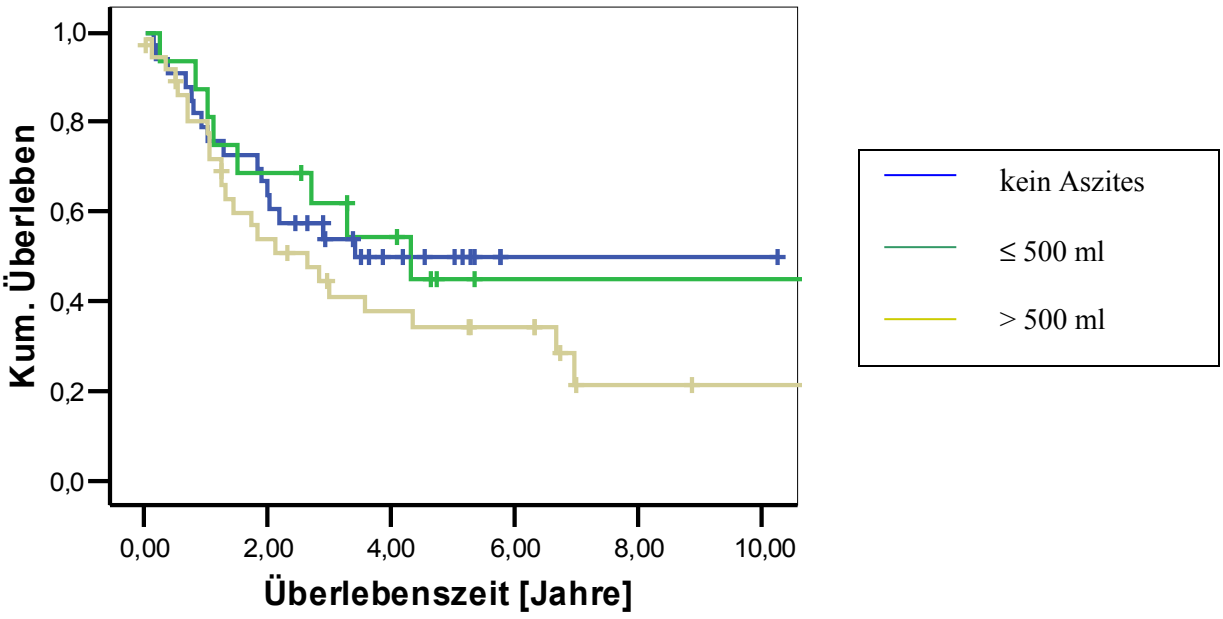

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse hinsichtlich des Vorkommens von Aszites. (n=86). Mittlere Überlebenszeit und Statistik

Aszites bei Primär-operation [ml]	Anzahl der Patientinnen	Mittlere Überlebens-Zeiten [Jahre]	Standard Fehler
kein Aszites	33	5,84	0,79
≤ 500	16	8,27	1,85
> 500	37	4,31	0,74
Gesamt	86		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	2,05	2	0,3584

Tabelle 17: Überlebensraten der Kollektive

Aszitesmenge bei Primäroperation	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]
kein Aszites	50	50
≤ 500 ml	45	45
> 500 ml	34	21

4.1.4.3. Korrelationen der Aszitesmenge mit den Parametern Tumorstadium FIGO, Grading, Resttumor und den Tumormarkern CA 125 und CA 72-4

Die Korrelationen des Parameters Aszitesmenge mit oben genannten sind aus der Tabelle 18 zu entnehmen. Dabei korreliert der intraoperativ festgestellte Aszites einzig hochsignifikant ($p< 0,001$) mit dem Resttumor. Kein signifikanter Zusammenhang der Aszitesmenge konnte mit den Parametern FIGO-Stadium ($p=0,327$), Grading ($p=0,369$), dem Tumormarker CA 72-4 ($p=0,2$) und dem Marker CA 125 ($p=0,064$) ermittelt werden.

Tabelle 18: Korrelationen von Aszites mit den Parametern R, G, FIGO, CA 72-4, CA 125

Parameter	Spearman-Rho	Signifikanz (2-seitig)	Kendall-Tau-b	Signifikanz (2-seitig)
Resttumor	0,392	<0,001	0,349	<0,001
Grading	0,97	0,369	0,09	0,363
FIGO	0,106	0,327	0,091	0,337
CA 72-4	0,138	0,20	0,115	0,170
CA 125	0,296	0,064	0,238	0,059

4. 2. Histologische Prognosefaktoren

4.2.1. Histologischer Tumorsubtyp

4.2.1.1. Histologische Differenzierung und rezidivfreie Zeit

Das Patientengut wurde in vier Kollektive eingeteilt. Das erste Kollektiv bilden Patientinnen mit serösen Ovarialkarzinomen (n=124). Sie blieben im Mittel 2,61 Jahre rezidivfrei bei einer 5-JRR von 15 %. Die Patientinnen des zweiten Kollektivs mit muzinösen Ovarialkarzinomen (n=8) blieben im Mittel 4,60 Jahre rezidivfrei bei einer 5-JRR von 50 %. Die Patientinnen mit endometroid differenzierten Ovarialkarzinomen blieben im Mittel 3,58 Jahre rezidivfrei; ihre 5-JRR betrug 33 %. Die Patientinnen des vierten Kollektivs litten an undifferenzierten Karzinomen (n=19). Sie blieben im Mittel 2,12 Jahre rezidivfrei und hatten ein 5-JRR von 10,5 %. Vergleiche hierzu auch Tabelle 19, in der auch die 10-JRR der einzelnen Kollektive aufgeführt sind. Für das Kollektiv der undifferenzierten Tumoren konnte keine 10-JRR berechnet werden, da vor Abschluss der Nachbeobachtungszeit alle Patientinnen ausschieden. Die rezidivfreien Zeiten der vier Kollektive unterschieden sind mit p=0,148 nicht signifikant voneinander.

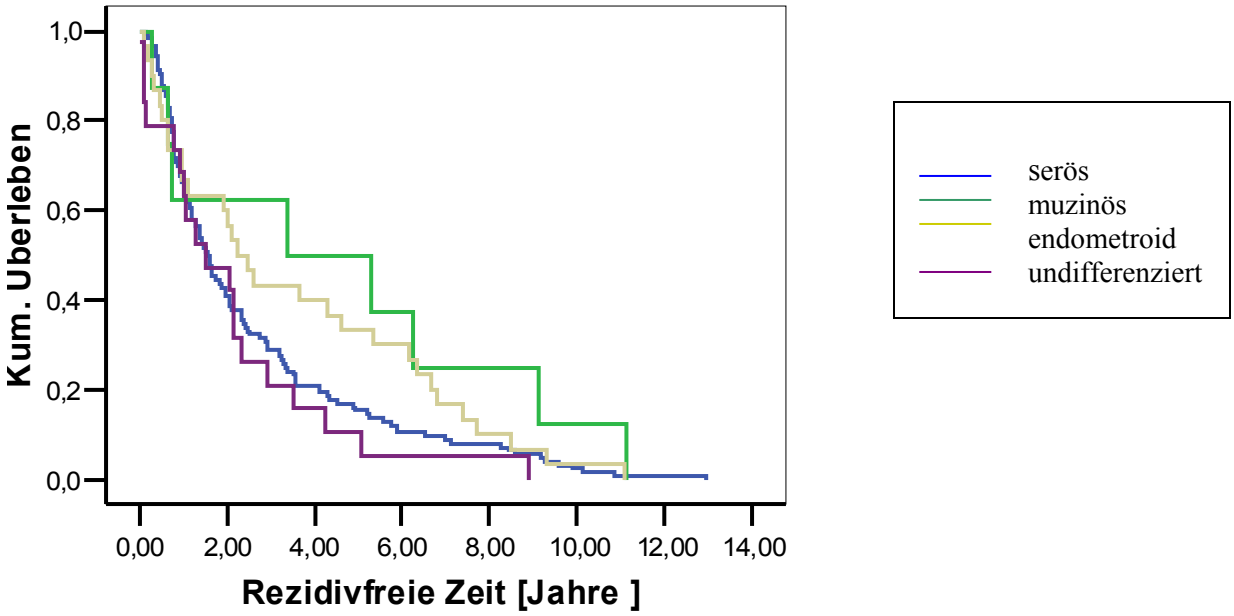

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeit in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung (n=181). Mittlere rezidivfreie Zeit und Statistik

Histologische Differenzierung	Anzahl der Patientinnen	Mittlere rezidivfreie Zeit [Jahre]	Standard Fehler
serös	124	2,61	0,24
muzinös	8	4,60	1,45
endometroid	30	3,58	0,58
undifferenziert	19	2,12	0,5
Gesamt	181		

Test	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanzniveau
Log Rank	5,35	3	0,1480

Tabelle 19: Rezidivfreiheitsraten der Kollektive

Histologische Differenzierung	5-JRR [%]	10-JRR [%]
serös	15	2,4
muzinös	50	12
endometroid	33	3,3
undifferenziert	10,5	/

4.2.1.2. Histologische Differenzierung und Überlebenszeit

Das erste Kollektiv bildeten die Patientinnen mit serösen Ovarialkarzinomen (n=131). Sie überlebten im Mittel 6,64 Jahre bei einer 5-JÜR von 36 %. Das zweite Kollektiv mit muzinöser Differenzierung (n=11) überlebte im Mittel 7,67 Jahre bei einer 5-JÜR von 53 %. Das dritte Kollektiv bildeten die Patientinnen mit endometriod differenzierten Tumoren (n=29). Sie lebten im Durchschnitt 6,19 Jahre bei einer 5-JÜR von 49 %. Die Patientinnen mit undifferenzierten Ovarialkarzinomen (n=21) überlebten durchschnittlich 3,11 Jahre bei einer 5-JÜR von 27 %. Die 5-und 10-JÜR der Kollektive sind der Tabelle 20 zu entnehmen. Für das Kollektiv der undifferenzierten Tumoren konnte keine 10-JÜR berechnet werden, da vor Abschluss der Nachbeobachtungszeit alle Patientinnen ausschieden. Die Unterschiede der Überlebenszeiten der vier Kollektive waren nicht signifikant (p=0,13).

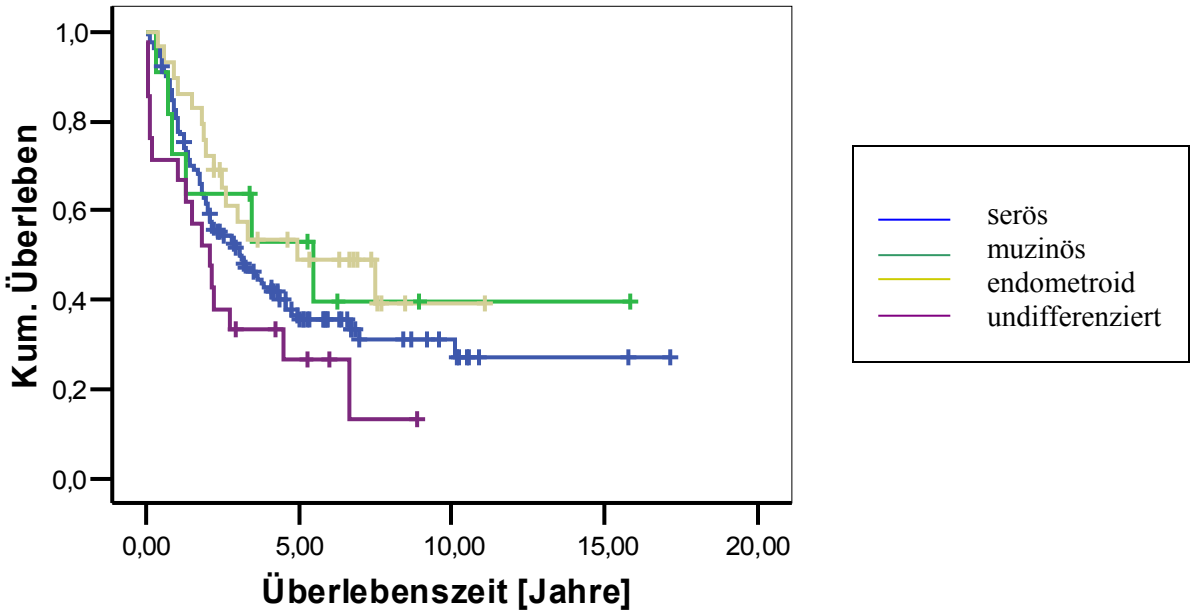

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der Histologie (n=192). Mittlere Überlebenszeit und Statistik

Histologische Differenzierung	Anzahl der Patientinnen	Mittlere Überlebens-Zeit [Jahre]	Standard Fehler
serös	131	6,64	0,7
muzinös	11	7,67	2,18
endometroid	29	6,19	0,86
undifferenziert	21	3,11	0,7
Gesamt	192		

	Statistik	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	5,57	3	0,13

Tabelle 20: Überlebensraten der Kollektive

Histologie	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]
serös	36	31
muzinös	53	40
endometroid	49	40
undiffferenziert	27	/

4.2.2. Tumorgrading

4.2.2.1. Tumorgrading und rezidivfreie Zeit

Die Patientinnen wurden je nach Differenzierungsgrad in drei Kollektive eingeteilt.
15 Patientinnen hatten Ovarialkarzinome hoher Differenzierung (G1). Sie blieben im Durchschnitt 8,40 Jahre rezidivfrei bei einer 5-JRR von 87 %. Das zweite Kollektiv bilden 65 Patientinnen mit mäßig differenzierten Karzinomen (G2). Sie blieben im Mittel 4,65 Jahre rezidivfrei bei einer 5-JRR von 34 %. Das dritte Kollektiv umfasste 110 Patientinnen mit gering differenzierten Tumoren (G3). Sie blieben im Mittel 4,02 Jahre rezidivfrei bei einer 5-JRR von 24 %. Diese Angaben, sowie die 10-JRR der drei Kollektive sind in der Tabelle 21 aufgeführt. Die Abbildung 19 verdeutlicht den Einfluss der Tumordifferenzierung auf die rezidivfreie Zeit. Die rezidivfreien Zeiten der einzelnen Kollektive waren hochsignifikant (p= 0,00026) unterschiedlich.

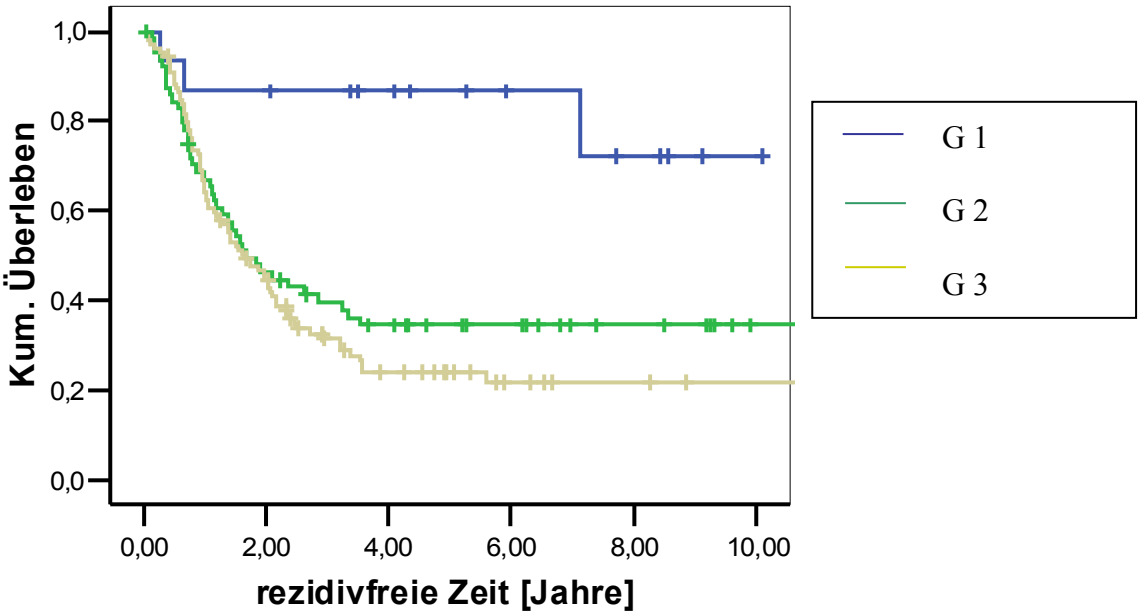

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeit hinsichtlich des Gradings (n=190).
Mittlere rezidivfreie Zeit und Statistik

Differenzierungsgrad	Anzahl der Patientinnen	Mittlere rezidivfreie Zeit [Jahre]	Standard Fehler
G 1	15	8,4	0,89
G 2	65	4,65	0,60
G 3	110	4,02	0,50
Gesamt	190		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	11,93	2	0,00026
Breslow	8,87	2	0,0118
Tarone Ware	10,70	2	0,0047

Tabelle 21: Rezidivfreiheitsraten der Kollektive

Differenzierungsgrad	5-JRR [%]	10-JRR [%]
G 1	87	72
G 2	34	34
G 3	24	22

4.2.2.2. Tumorgrading und Überlebenszeit

Das erste Kollektiv bildeten 17 Patientinnen mit hoch differenzierten Karzinomen (G1). Sie überlebten im Mittel 7,58 Jahre bei einer 5-JÜR von 77 %. 66 Patientinnen befanden sich im zweiten Kollektiv; sie litten an mäßig differenzierten Karzinomen (G 2). Sie überlebten im Mittel 7,13 Jahre bei einer 5-JÜR von 39 %. Im dritten Kollektiv befanden sich 119 Patientinnen mit gering differenzierten Karzinomen (G3). Sie überlebten im Mittel 6,03 Jahre bei einer 5-JÜR von 33 %. Die Tabelle 22 enthält neben den 5-JÜR zusätzlich die 10-JÜR der drei Kollektive. In der Abbildung 20 ist der Einfluss des Tumorgradings auf die Überlebenszeit graphisch dargestellt. Die mittleren Überlebenszeiten der drei Kollektive unterschieden sich signifikant (p= 0,0474) hinsichtlich des Gradings.

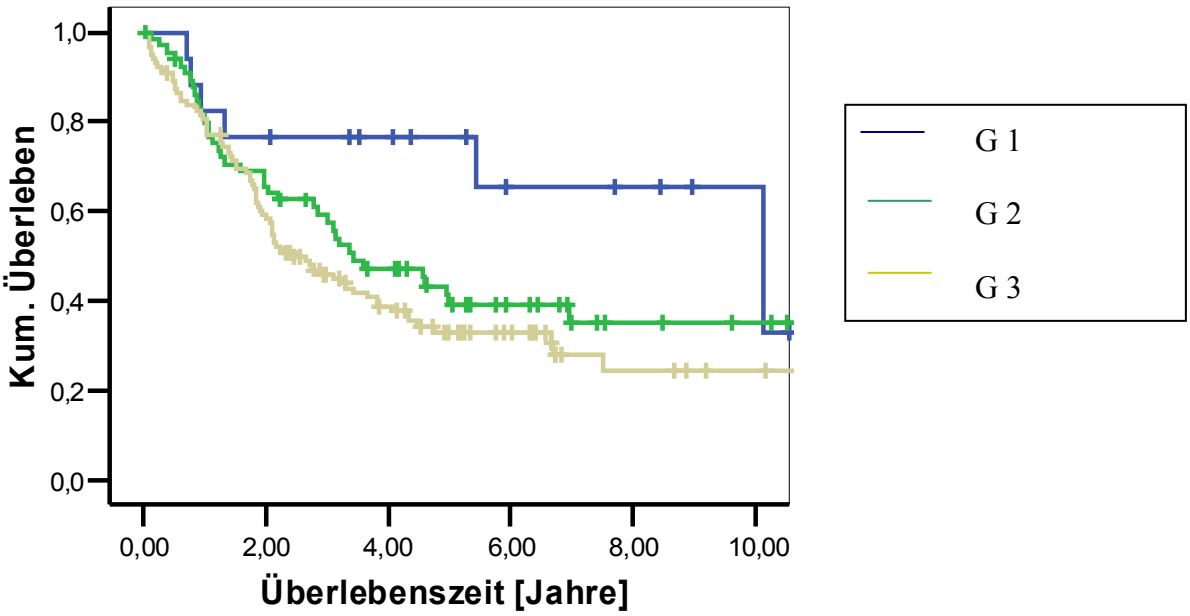

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (n=202). Mittlere Überlebenszeit und Statistik

Differenzierungsgrad	Anzahl der Patientinnen	Mittlere Überlebens Zeit [Jahre]	Standard Fehler
G 1	17	7,58	1,03
G 2	66	7,13	0,89
G 3	119	6,03	0,73
Gesamt	202		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	6,10	2	0,0474

Tabelle 22: Überlebensraten der Kollektive

Differenzierungsgrad	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]
G 1	76	66
G 2	39	35
G 3	33	25

4.2.2.3. Korrelationen des Tumorgradings mit den Parametern Tumorstadium FIGO, Resttumor, Aszites und den Tumormarkern CA 125 und CA 72-4

In der folgenden Untersuchung wird das Tumorgrading auf einen Zusammenhang zu den oben genannten Parametern hin geprüft. Der Parameter Histologie kann in diese Untersuchung nicht miteinbezogen werden, da es sich dabei um ein qualitatives Merkmal handelt. Das Tumorstadium nach FIGO ($p<0,001$ bzw. $p=0,001$), der postoperativ verbliebene Resttumor ($p=0,02$), und die Tumormarker CA 72-4 ($p=0,037$) und CA 125 ($p=0,045$) korrelieren signifikant mit der Tumordifferenzierung. Demgegenüber korreliert der Parameter Aszites nicht signifikant mit der Tumordifferenzierung (G).

Tabelle 23: Korrelationen des Tumorgradings mit den Parametern FIGO, R, Aszites, CA 72-4, CA 125

Parameter	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)	Kendall-Tau-b	Signifikanz (2-seitig)
FIGO	0,240	< 0,001	0,214	0,001
Resttumor	0,167	0,02	0,156	0,019
Aszites	0,097	0,369	0,090	0,363
CA 72-4	0,143	0,037	0,116	0,035
CA 125	0,189	0,045	0,150	0,048

4.3. Tumorbiologische Prognosefaktoren - Tumormarker CA 72-4

4.3.1. Tumormarker CA 72-4 und rezidivfreie Zeit

Das Patientengut wurde nach der Höhe des Tumormarkers CA 72-4 in zwei Kollektive geteilt, der cut-off wurde bei 3,8 U/ml gesetzt. Das erste Kollektiv beinhaltet 79 Patientinnen, bei denen der präoperativ bestimmte Wert des Tumormarkers CA 72-4≤ 3,8 U/ml betrug. Sie blieben im Mittel 6,28 Jahre rezidivfrei bei einer 5-Jahresrezidivfreiheitsrate (5-JRR) von 44 %. Das zweite Kollektiv bilden 112 Patientinnen, bei denen der Markerwert über dem cut-off von 3,8 U/ml bestimmt wurde. Ihre mittlere rezidivfreie Zeit betrug 3,63 Jahre bei einer 5-JRR von 25 %. Die Tabelle 24 enthält zusätzlich der 5-JRR auch die 10-JRR der beiden Kollektive. Die Abbildung 21 stellt die Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der Höhe des Tumormarkers CA 72-4 graphisch dar. Die rezidivfreien Zeiten beider Kollektive unterschieden sich hochsignifikant (p=0,0065) voneinander.

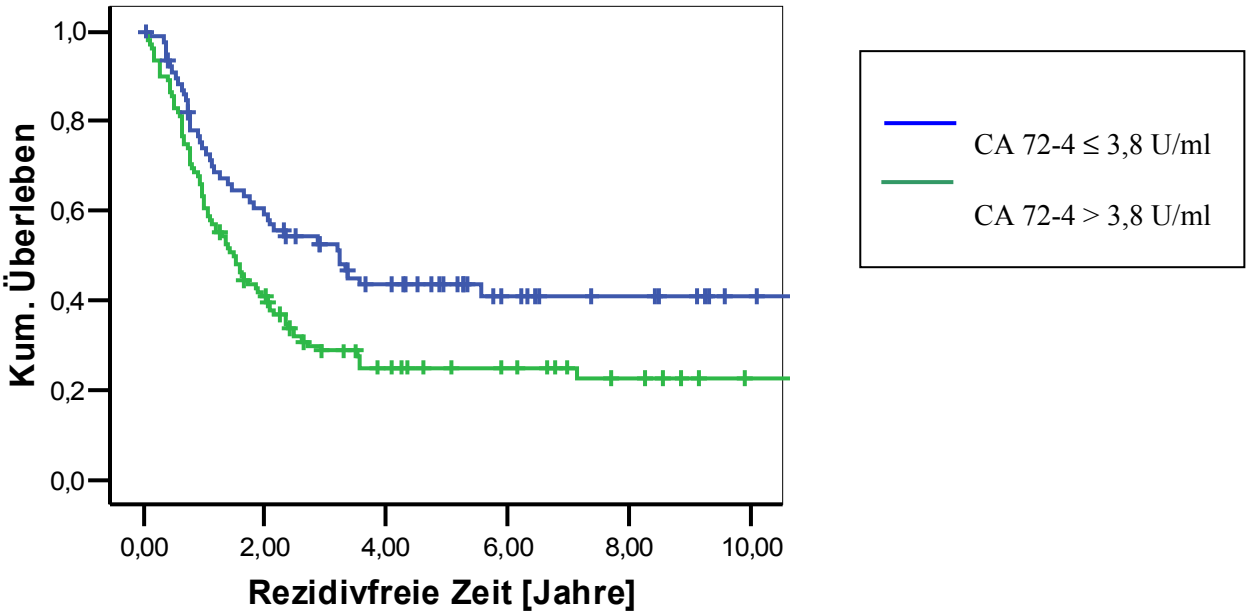

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeit hinsichtlich der Höhe des Tumormarkers CA 72-4 (n=191). Mittlere rezidivfreie Zeit und Statistik

Höhe des Tumor-markers CA 72-4	Anzahl der Patientinnen	Mittlere rezidivfreie Zeit [Jahre]	Standard Fehler
≤ 3,8 U /ml	79	6,28	0,67
> 3,8 U /ml	112	3,63	0,42
Gesamt	191		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	7,39	1	0,0065
Breslow	6,78	1	0,0092
Tarone-Ware	7,24	1	0,0071

Tabelle 24: Rezidivfreiheitsraten der Kollektive

Höhe des Tumormarkers CA 72-4	5-JRR [%]	10-JRR [%]
≤ 3,8 U/ml	44	41
> 3,8 U/ml	25	23

4.3.2. Tumormarker CA 72-4 und Überlebenszeit

Entsprechend der Höhe des Tumormarkers CA 72-4 wurden zwei Kollektive gebildet (cut-off: 3,8 U/ml). Das erste Kollektiv (n=80) überlebte im Mittel 7,58 Jahre bei einer 5-Jahres-überlebensrate (5–JÜR) von 51 %. Das zweite Kollektiv (n=123) überlebte durchschnittlich 5,70 Jahre bei einer 5-JÜR von 29 %. Vergleiche hierzu Tabelle 25. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zeigt einen hochsignifikanten Einfluss (p=0,015) der CA 72-4 Expression auf die Überlebenszeit (siehe Abbildung 22).

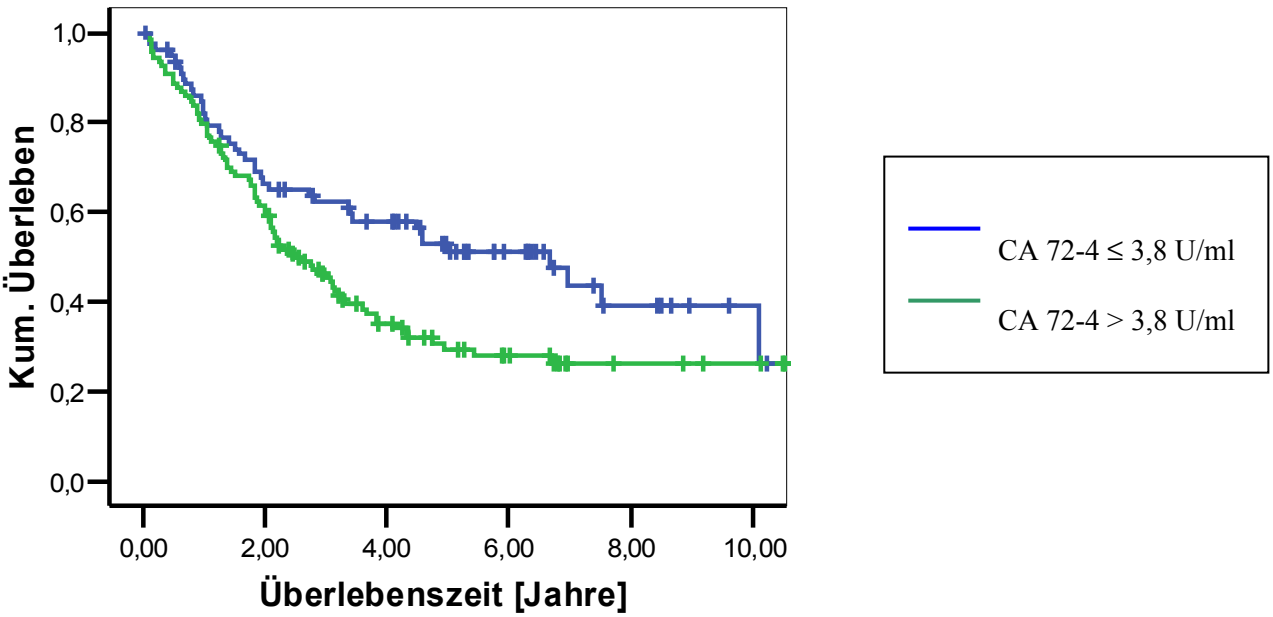

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der Höhe des Tumormarkers CA 72-4 (n=203). Mittlere Überlebenszeit und Statistik

Höhe des Tumor-Markers CA 72-4	Anzahl der Patientinnen	Mittlere Überlebens-Zeit [Jahre]	Standard Fehler
≤ 3,8 U/ml	80	7,58	1,11
> 3,8 U/ml	123	5,7	0,65
Gesamt	203		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	5,87	1	0,015
Breslow	4,85	1	0,0276
Tarone-Ware	5,78	1	0,0162

Tabelle 25: Überlebensraten der Kollektive

Höhe des Tumormarkers CA 72-4	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]
≤ 3,8 U/ml	51	39
> 3,8 U/ml	29	26

4.3.3. CA 72-4 Serumspiegel

Intention der folgenden Untersuchung ist die Analyse des Serumspiegels des Tumormarkers CA 72-4 in Abhängigkeit von folgenden Faktoren: Tumorstadium nach FIGO, Histologie, Differenzierungsgrad, Operationsradikalität, Aszites, Lymphknoten- und Fernmetastasierung. Dazu wurden die Patientinnen entsprechend ihrer präoperativen CA 72-4 Aktivität in zwei Kollektive eingeteilt, wobei der cut-off bei 3,8 U/ml gesetzt wurde.

CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach FIGO

Die Patientinnen dieser Untersuchung wurden je nach Stadien FIGO I-IV vier Kollektiven zugeordnet und anschließend noch einmal je nach Höhe des Tumormarkers CA 72-4 (cut- off: 3,8 U/ml) eingeteilt. Die Verteilung der Patientinnen in den vier Kollektiven ist der Tabelle 26 zu entnehmen. Untersucht wurde die Einflussnahme des Tumorstadium nach FIGO auf die Serumwerte des Biomarkers CA 72-4. Wie unten ersichtlich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CA 72-4 Werte zwischen den Kollektiven (p=0,179). Erneut wurden zwei größere Kollektive gebildet, indem die Tumorstadien FIGO I und II (n=67) den Stadien FIGO III und IV (n=143) gegenübergestellt wurden. Vergleiche hierzu Tabelle 27 und Abbildung 24. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (p=0,242) im Serumspiegel des Tumormarkers CA 72-4.

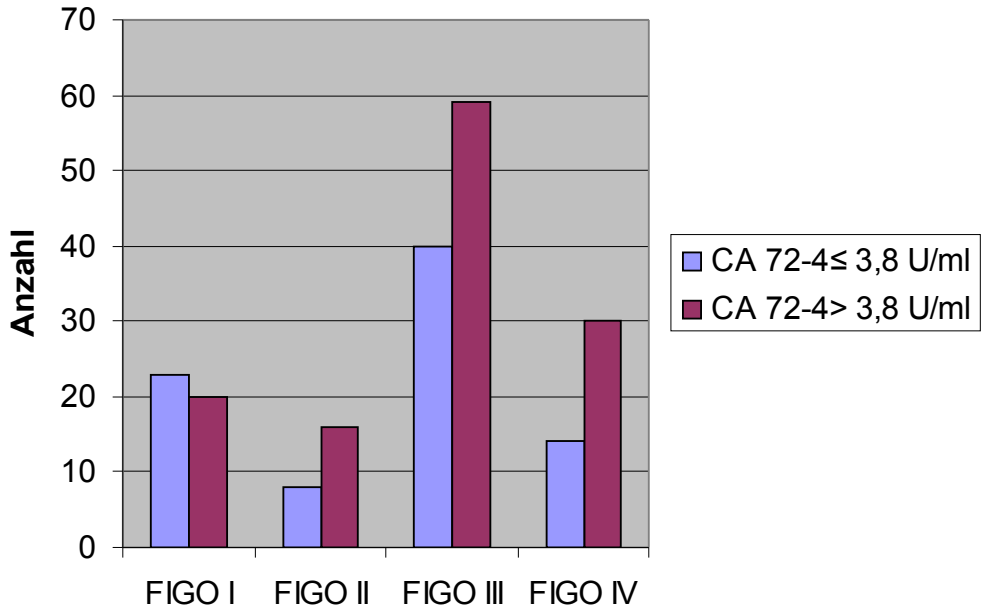

Abbildung 23: Serumspiegel des Tumormarkers CA 72-4 in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach FIGO (n=85). Statistik siehe unten

Tabelle 26: Verteilung der Tumorstadien und der Markerhöhe

Parameter- FIGO	CA 72-4≤ 3,8 U/ml	CA 72-4> 3,8 U/ml	Gesamt
FIGO I	23	20	43
FIGO II	8	16	24
FIGO III	40	59	99
FIGO IV	14	30	44
Gesamt	85	125	210

Test	Wert	Freiheitsgrade	Signifikanz (2-seitig)
Chi²- Test n. Pearson	4,899	3	0,179

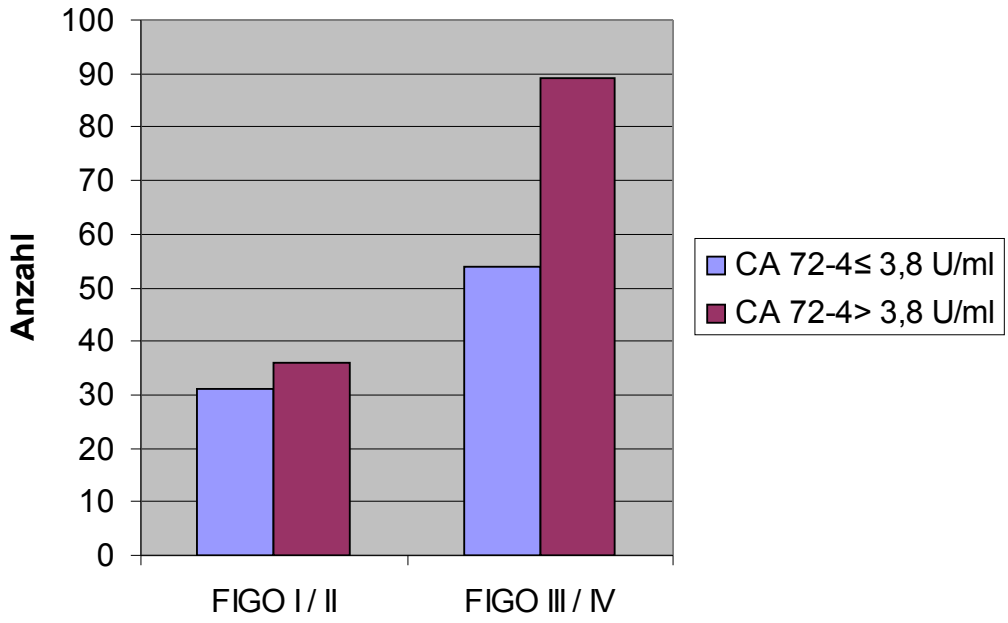

Abbildung 24: Serumspiegel des Tumormarkers CA 72-4 in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach FIGO (FIGO I / II vs. FIGO III / IV (n=85)). Statistik siehe unten

Tabelle 27: Verteilung der Tumorstadien und der Markerhöhe von CA 72-4

Parameter- FIGO in Gruppen	CA 72-4≤ 3,8 U/ml	CA 72-4> 3,8 U/ml	Gesamt
FIGO I / II	31	36	67
FIGO III / IV	54	89	143
Gesamt	85	125	210

Test	Wert	Freiheitsgrade	Signifikanz (2-seitig)
Chi²- Test n. Pearson	1,370	1	0,242

CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit von der histologischen Tumordifferenzierung

Das Patientengut wurde nach histologischer Tumordifferenzierung in vier Kollektive eingeteilt. Das erste Kollektiv bilden die Patientinnen mit serösen Ovarialkarzinomen (n= 52), das zweite Patientinnen mit muzinöser Differenzierung (n=6). Das dritte Kollektiv bilden die endometroiden Karzinome (n=11), das vierte die undifferenzierten Tumoren (n=9). Dabei wurde wieder zwischen erhöhtem Tumormarker und Markerhöhe im Referenzbereich unterschieden (cut-off: 3,8 U/ml). Die Tabelle 28 veranschaulicht die Verteilung der histologischen Subtypen und der Tumormarkerhöhe von CA 72-4 im Kollektiv. Anschließend wurde untersucht, ob sich die Höhe der Serumwerte zwischen den Kollektiven unterscheidet. Die Serumwerte des untersuchten Markers CA 72-4 wiesen zwischen den Kollektiven keine signifikanten Unterschiede auf (p= 0,841). Dieses Ergebnis illustriert die Abbildung 25. In einer weiteren Untersuchung wurden die serösen Ovarialkarzinome den nicht-serösen gegenübergestellt. Wiederum wurde die Markerhöhe beider Kollektive bewertet. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede (p=0,81) festgestellt werden, daher wir auf die graphische Darstellung verzichtet.

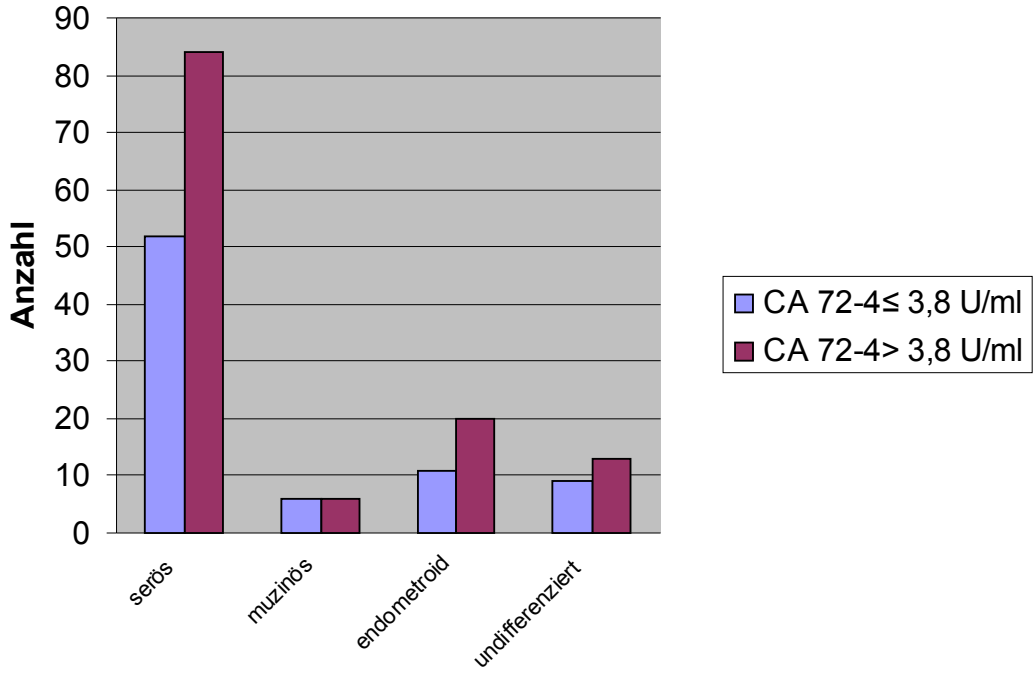

Abbildung 25: Serumspiegel des Tumormarkers CA72-4 in Abhängigkeit von der Histologie. Statistik siehe unten

Tabelle 28: Verteilung der Histologie und der Markerhöhe von CA 72-4

Histologie	**CA72-4≤ 3,8 U/ml**	**CA72-4> 3,8 U/ml**	**Gesamt**
serös	52	84	136
muzinös	6	6	12
endometroid	11	20	31
undifferenziert	9	13	22
Gesamt	78	123	201

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²-Test n. Pearson	0,837	3	0,841

CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Tumorgrading

Untersucht wurde hier die Einflussnahme der Tumordifferenzierung auf die Serummarkerhöhe des Biomarkers CA 72-4. Es wurden drei Kollektive entsprechend der Tumordifferenzierung G1 (n=18), G2 (n=69) und G3 (n=124) gebildet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Serumspiegel zwischen diesen drei Kollektiven (p=0,117; siehe Abbildung 26 und nachfolgende Statistik). Nochmals wurde die Abhängigkeit der Markerhöhe von der Tumordifferenzierung untersucht, hierbei erfolgte jedoch eine andere Gruppeneinteilung, indem G1 und G2 Tumoren (n=87) den G3 Tumoren (n=124) gegenübergestellt wurden. Beim Vergleich dieser beiden Kollektive war mit p=0,063 ein Trend hinsichtlich einer unterschiedlichen Markerhöhe von CA 72-4 in Abhängigkeit vom Grading erkennbar, auf eine Darstellung wurde der Übersichtlichkeit wegen verzichtet.

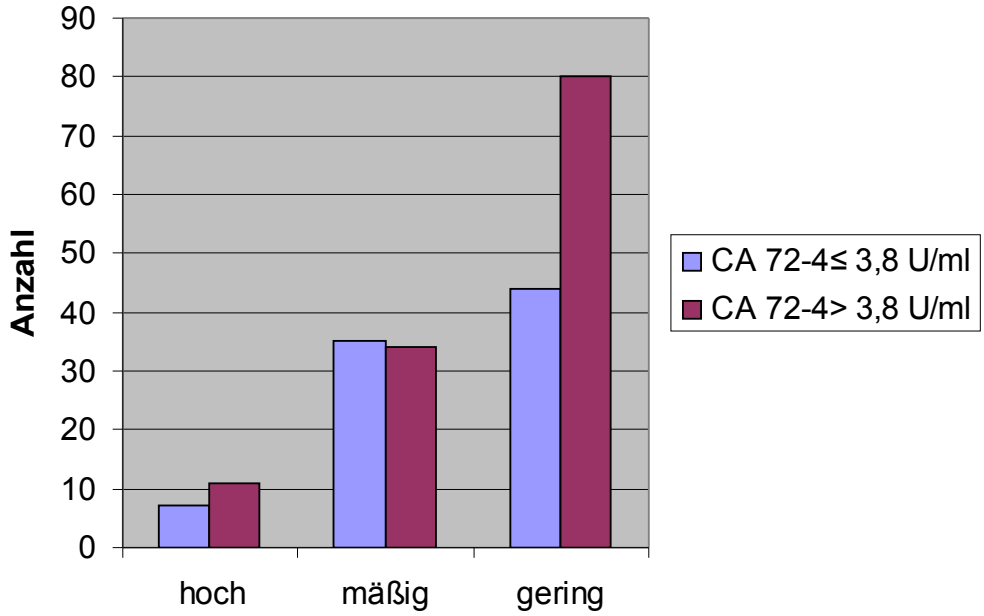

Abbildung 26: Serumspiegel des Tumormarkers CA72-4 hinsichtlich des Gradings (n=86). Statistik siehe unten

Tabelle 29: Verteilung der Tumordifferenzierung und der Markerhöhe von CA 72-4

Tumordifferenzierung	**CA72-4≤ 3,8 U/ml**	**CA72-4> 3,8 U/ml**	**Gesamt**
hoch (G1)	7	11	18
mäßig (G2)	35	34	69
gering (G3)	44	80	124
Gesamt	86	125	211

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²- Test n. Pearson	4,293	2	0,117

CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit von der Operationsradikalität

Die Patientinnen wurden nach dem Kriterium operativ erreichter Tumorfreiheit in zwei Kollektive geteilt. Die Frauen des ersten Kollektivs (n=81) waren tumorfrei, die des zweiten umfassten Patientinnen mit Tumorrest von kleiner/gleich bzw. größer 1 cm (R1/R2; n=112). Untersucht wurde die Einflussnahme der Operationsradikalität auf die Serumwerte des Markers CA 72-4, indem wiederum eine Einteilung des Kollektivs nach der Höhe des Tumormarkers CA 72-4 (cut-off: 3,8 U/ml) erfolgte. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,083) der Markerhöhe zwischen beiden Kollektiven. Wurden die zweite Gruppe nochmals in Patientinnen mit Tumorrest kleiner/gleich und größer als 1 cm unterteilt, ergaben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede, daher wurde auf die graphische Darstellung verzichtet.

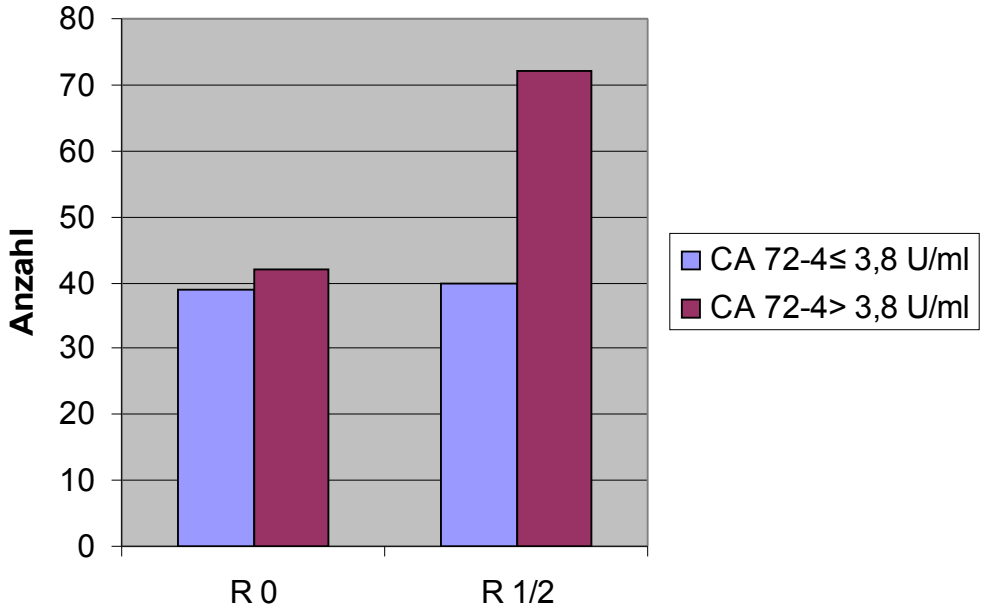

Abbildung 27: Serumspiegel des Markers CA 72-4 in Abhängigkeit von der Operationsradikalität (n=79). Statistik siehe unten

Tabelle 30: Verteilung von Resttumor und der Markerhöhe von CA 72-4

Resttumor	**CA72-4≤ 3,8U/ml**	**CA 72-4> 3,8U/ml**	**Gesamt**
Nicht vorhanden (R0)	39	42	81
Vorhanden (R1/2)	40	72	112
Gesamt	79	114	193

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²-Test n.Pearson	3,00	1	0,083

CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Vorhandensein und Menge von Aszites

Das Patientengut wurde in zwei Kollektive geteilt, je nachdem ob bei Primäroperation Aszites nachweisbar war (n=55) oder nicht (n=33). Das Kollektiv wurde erneut nach der Höhe des Tumormarkers CA 72-4 eingeteilt (cut-off: 3,8 U/ml). Vergleiche hierzu Tabelle 31 sowie die graphische Darstellung (Abbildung 28) der Verteilungen im Kollektiv. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,32) in beiden Kollektiven hinsichtlich der CA 72-4 Markerhöhe.

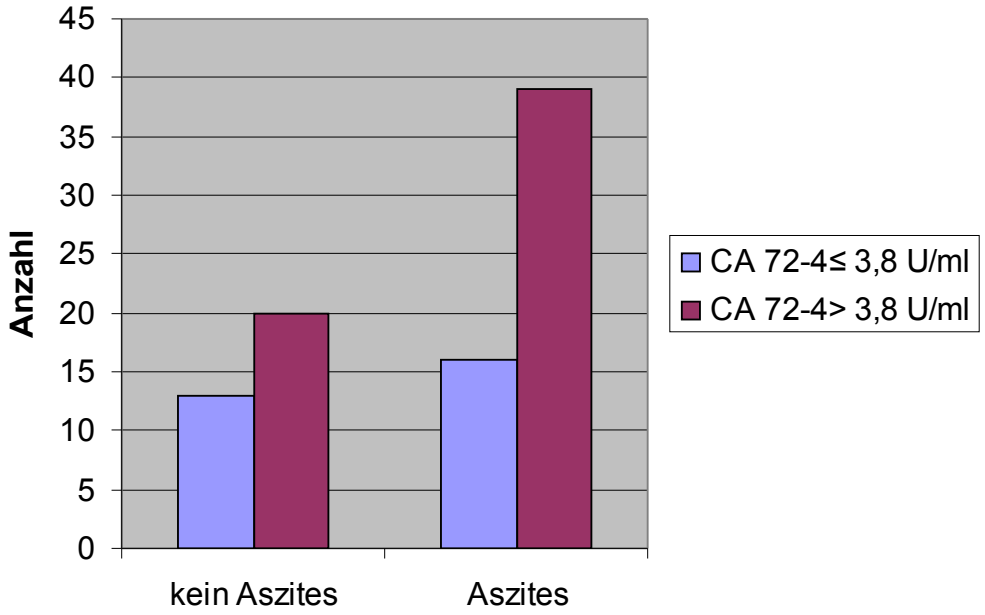

Abbildung 28: Serumspiegel des Tumormarkers CA 72-4 hinsichtlich des Aszites (n=29). Statistik siehe unten

Tabelle 31: Verteilung von Aszites und der Markerhöhe von CA 72-4

Aszites	**CA 72-4≤ 3,8 U/ml**	**CA72-4> 3,8 U/ml**	**Gesamt**
kein Aszites	13	20	33
Aszites	16	39	55
Gesamt	29	59	88

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²- Test n. Pearson	0,991	1	0,320

CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die Patientinnen wurden nach dem Lymphknotenbefall in zwei Kollektive eingeteilt. Bei Patientinnen des ersten Kollektivs waren die Lymphknoten nicht befallen (n=77), bei der zweiten Gruppe (n=58) hatte eine lymphogene Metastasierung stattgefunden. Es erfolgte eine nochmalige Einteilung der Gruppe entsprechend der Serumwerte von CA 72-4. Der cut-off wurde bei 3,8 U/ml gesetzt. Vergleiche hierzu Abbildung 29 und Tabelle 32. Es konnten keine signifikanten Unterschiede (p=0,186) der Serumspiegel des Biomarkers zwischen beiden Kollektiven festgestellt werden.

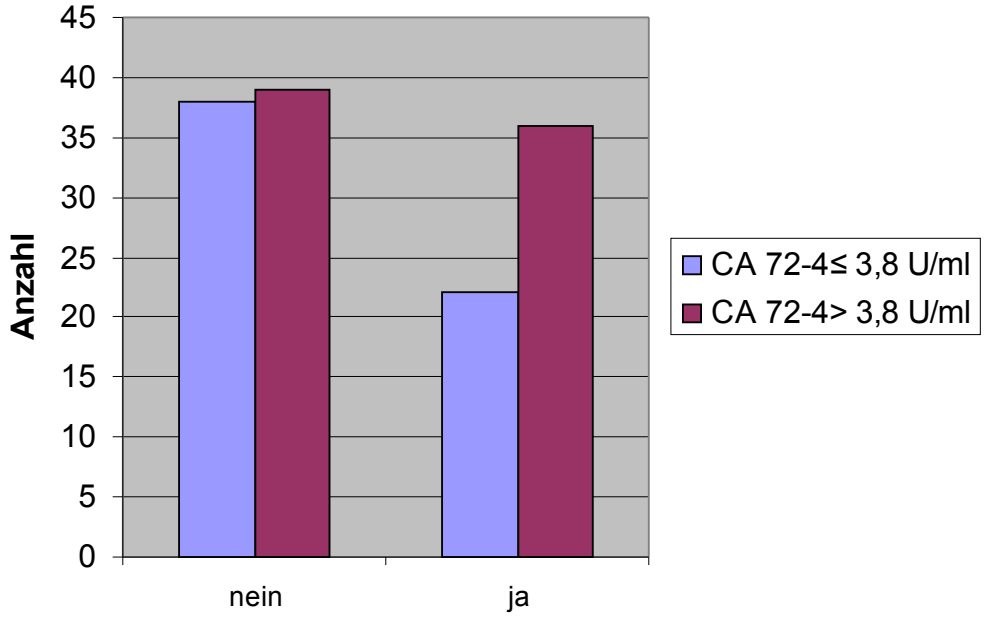

Abbildung 29: Serumspiegel des Tumormarkers CA 72-4 hinsichtlich einer Lymphknotenmetastasierung (n=60). Statistik siehe unten

Tabelle 32: Verteilung der Lymphknotenmetastasierung und Markerhöhe von CA 72-4

Lymphknotenbefall	**CA72-4≤ 3,8 U/ml**	**CA72-4> 3,8 U/ml**	**Gesamt**
nein	38	39	77
ja	22	36	58
Gesamt	60	75	135

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²- Test n.Pearson	1,747	1	0,186

CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

Das Patientengut wurde nach dem Kriterium der Fernmetastasierung in zwei Kollektive geteilt. Bei 165 Patientinnen war noch keine Fernmetastasierung aufgetreten; 44 Patientinnen wiesen zum Zeitpunkt der Operation Fernmetastasen auf. Die Abbildung 30 und Tabelle 33 veranschaulichen die Verteilungen im Kollektiv. Anschließend wurde die Abhängigkeit der CA 72-4 Markerhöhe im Serum von dem Faktor Fernmetastasierung untersucht, es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Kollektiven (p= 0,157).

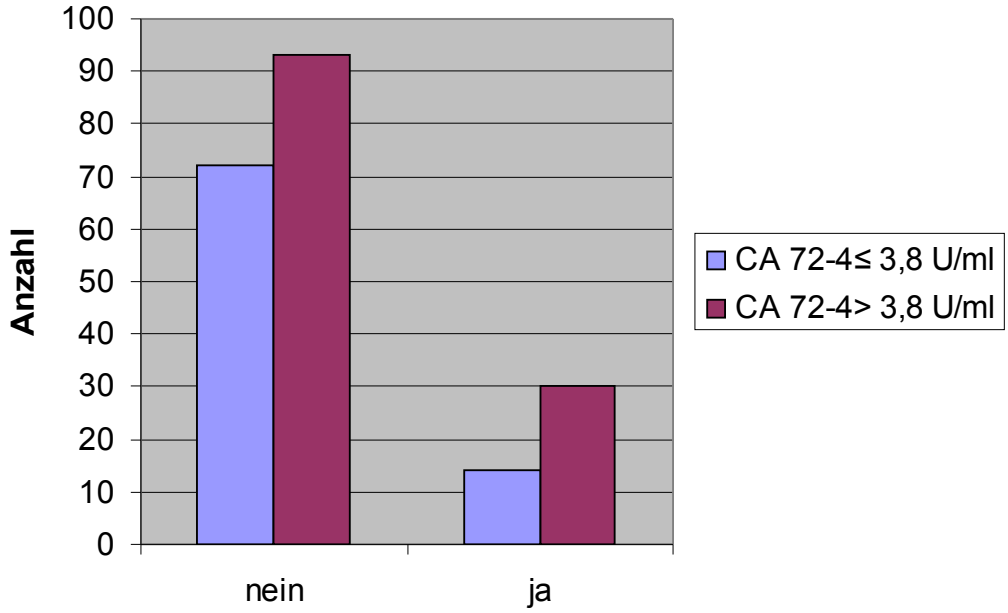

Abbildung 30: Serumspiegel des Tumormarkers CA 72-4 hinsichtlich einer Fernmetastasierung (n=86). Statistik siehe unten

Tabelle 33: Verteilung von Fernmetastasieung und Markerhöhe von CA 72-4

Fernmetastasierung	**CA72-4≤ 3,8 U/ml**	**CA72-4> 3,8 U/ml**	**Gesamt**
nein	72	93	165
ja	14	30	44
Gesamt	86	123	209

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²- Test n. Pearson	2,00	1	0,157

4.4. Tumorbiologische Prognosefaktoren-Tumormarker CA 125

4.4.1. Tumormarker CA 125 und rezidivfreie Zeit

Das Patientengut wurde nach der Höhe des präoperativ bestimmten CA 125 Wertes in zwei Kollektive geteilt, der cut-off wurde bei 65 U/ml gesetzt. Dies ist der in der gängigen Literatur am häufigsten verwendete cut-off des untersuchten Biomarkers. Somit lag der präoperativ bestimmte CA 125 Wert des ersten Kollektivs (n=16) unter 65 U/ml. Diese Patientinnen blieben im Mittel 5,12 Jahre rezidivfrei, bei einer 5-Jahresrezidivfreiheitsrate (5-JRR) von 60 %. Der präoperativ erhobenen Wert des zweiten Kollektivs (n=81) lag über dem erwähnten cut-off. Dieses Kollektiv blieb im Mittel 4,41 Jahre rezidivfrei, bei einer 5-JRR von 26 %. Die Tabelle 34 zeigt sowohl die 5- als auch die 10-JRR. Die 10-JRR des ersten Kollektivs konnte nicht ermittelt werden, da vor Ablauf dieser Zeitspanne die letzten Patientinnen aus der Nachbeobachtung ausschieden. Die Abbildung 31 illustriert den Einfluss der Tumormarkerhöhe auf die rezidivfreie Zeit. Nach dem Log Rank Test sind die Unterschiede in der rezidivfreien Zeit beider Kollektive mit p= 0,0319 signifikant.

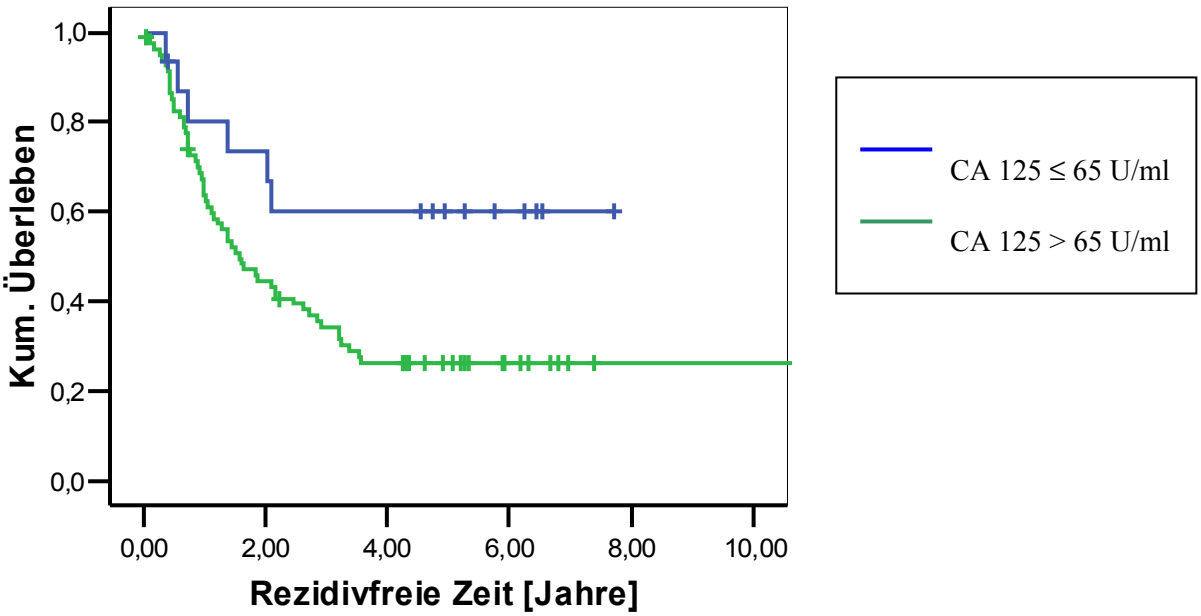

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeit hinsichtlich der Höhe des Tumormarkers CA 125 (n=97). Mittlere rezidivfreie Zeit und Statistik

Höhe des Markers CA 125 [U/ml]	Anzahl der Patientinnen	Mittlere rezidivfreie Zeit [Jahre]	Standard Fehler
≤ 65	16	5,12	0,83
> 65	81	4,41	0,59
Gesamt	97		

Test	**Statistik**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanzniveau**
Log Rank	4,60	1	0,0319
Breslow	3,48	1	0,0621
Tarone-Ware	4,07	1	0,0437

Tabelle 34: Rezidivfreiheitsraten der Kollektive

Höhe des Markers CA 125 [U/ml]	5-JRR [%]	10-JRR [%]
≤ 65	60	/
> 65	26	26

4.4.2. Tumormarker CA 125 und Überlebenszeit

Die Patientinnen wurden nach der Höhe des präoperativ bestimmten CA 125 Wertes in zwei Kollektive geteilt, der cut-off wurde bei 65 U/ml gesetzt. Im ersten Kollektiv befanden sich 17 Patientinnen, sie überlebten im Mittel 5,63 Jahre (Median:7,51) bei einer 5-Jahres-überlebensrate von 62 %. Das zweite Kollektiv (n=93) überlebte durchschnittlich 6,6 Jahre (Median: 2,43) bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 35 %. In der Tabelle 35 sind die 5-und 10-JÜR aufgeführt. Für die Patientinnengruppe, deren CA 125 Wert unter dem cut-off von 65 U/ml lag konnte keine 10-JÜR bestimmt werden, da vor Erreichen dieser Nach-beobachtungszeit die letzten Patientinnen zensiert ausschieden. Abbildung 32 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der Tumormarkerhöhe von CA 125.
Die Unterschiede in den Überlebenszeiten beider Kollektive lassen einen starken Trend erkennen (p= 0,0545). Die Signifikanzen sind unten ersichtlich.

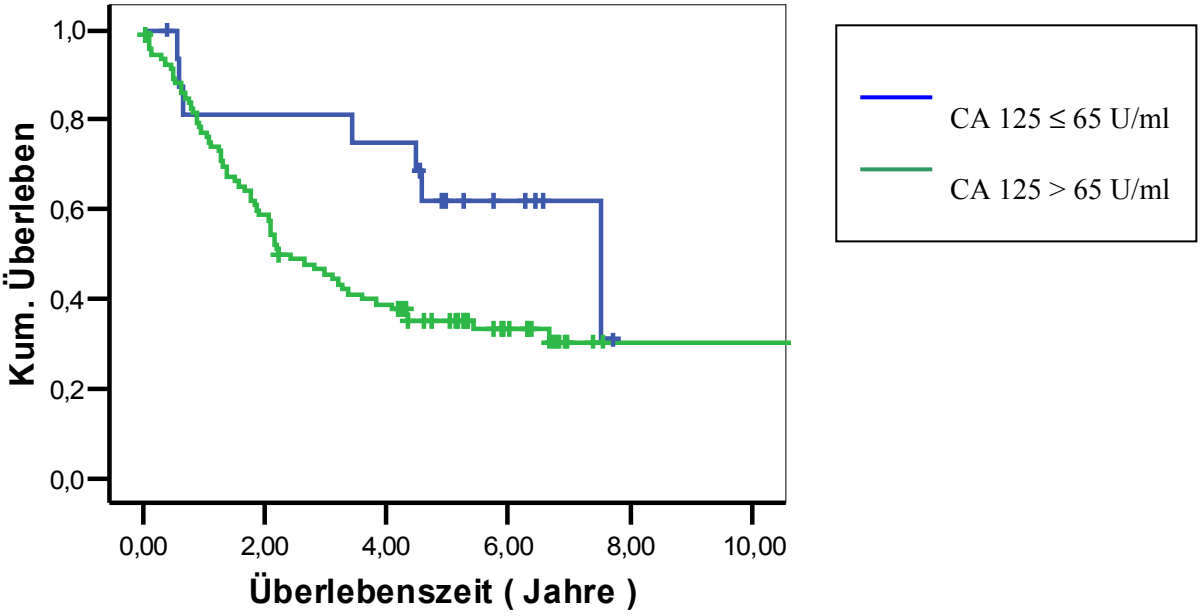

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der Höhe des Tumormarkers CA 125 (n=110). Mittlere Überlebenszeit und Statistik

Höhe des Markers CA 125 [U/ml]	Anzahl der Patientinnen	Mittlere Überlebens-Zeit [Jahre]	Standard Fehler
≤ 65	17	5,63	0,69
> 65	93	6,60	0,79
Gesamt	110		

Test	Statistik	Freiheitsgrade	Signifikanzniveau
Log Rank	3,70	1	0,0545
Breslow	4,02	1	0,0451
Tarone- Ware	4,20	1	0,0405

Tabelle 35: Überlebensraten der Kollektive

Höhe des Markers CA 125 [U/ml]	5-Jahresüberlebensrate [%]	10-Jahresüberlebensrate [%]
≤ 65	62	/
> 65	35	30

4.4.3. CA 125 Serumspiegel

Untersucht wird im Folgenden der Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 in Abhängigkeit von folgenden Parametern: Tumorstadium nach FIGO, Histologie, Differenzierungsgrad, Operationsradikalität, Aszites, Lymphknoten- und Fernmetastasierung. Dazu werden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt entsprechend ihrer CA 125 Aktivität, der cut-off wurde wie schon bei früheren Untersuchungen bei 65 U/ml gesetzt.

CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach FIGO

Entsprechend den Tumorstadien FIGO I-IV wurden vier Kollektive gebildet, die auf eine unterschiedliche Serummarkerhöhe von CA 125 untersucht wurden. Die Patientenzahlen der einzelnen Gruppen sind der Tabelle 36 zu entnehmen. Die Patientinnen wurden zwei Gruppen entsprechend ihrem CA 125 Wert zugeordnet (cut-off: 65 U/ml).
Es ist ein Trend hinsichtlich unterschiedlicher Höhe des Biomarkers CA 125 in Abhängigkeit vom Tumorstadium mit p=0,054 Testung nach dem Chi²-Test erkennbar. Dem gleichen Ziel dient eine nochmalige Untersuchung, bei der die FIGO-Stadien I und II (n=31) zu einer Gruppe zusammengefasst wurden, sowie die Stadien III und IV zu einer zweiten (n=80). Es ergaben sich zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede im Serumspiegel des untersuchten Markers mit p=0,03. Die Abbildung 34 illustriert dieses Ergebnis.

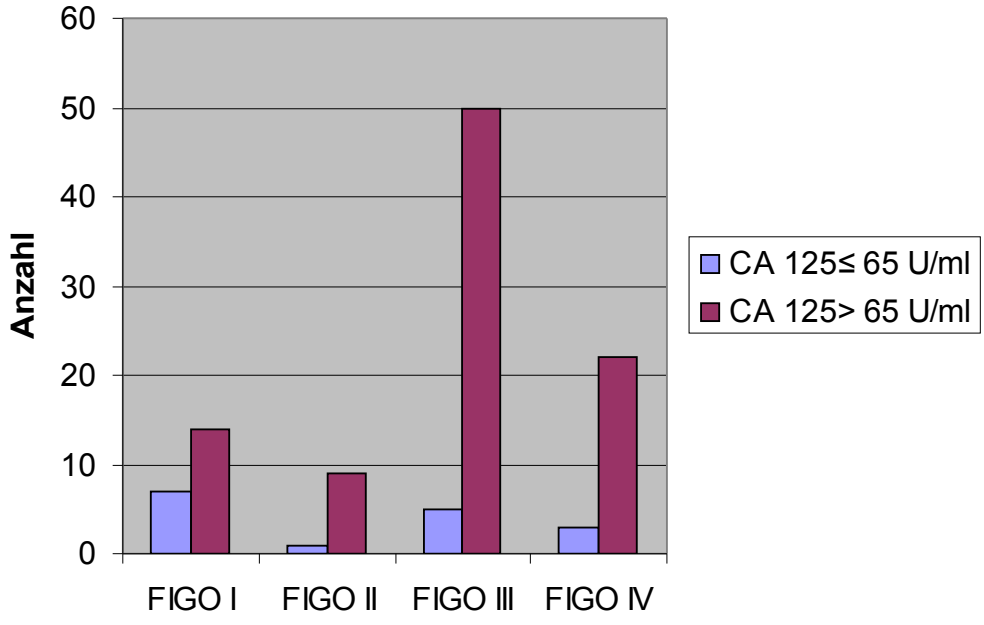

Abbildung 33: Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 hinsichtlich des FIGO-Stadiums (n=111). Statistik siehe unten

Tabelle 36: Verteilung der FIGO-Stadien und der Markerhöhe von CA 125

Parameter - FIGO	CA 125≤ 65 U/ ml	CA 125> 65 U/ ml	Gesamt
FIGO I	7	14	21
FIGO II	1	9	10
FIGO III	5	50	55
FIGO IV	3	22	25
Gesamt	16	95	111

Test	Wert	Freiheitsgrade	Signifikanz (2-seitig)
Chi²- Quadrat n.Pearson	7,632	3	0,054

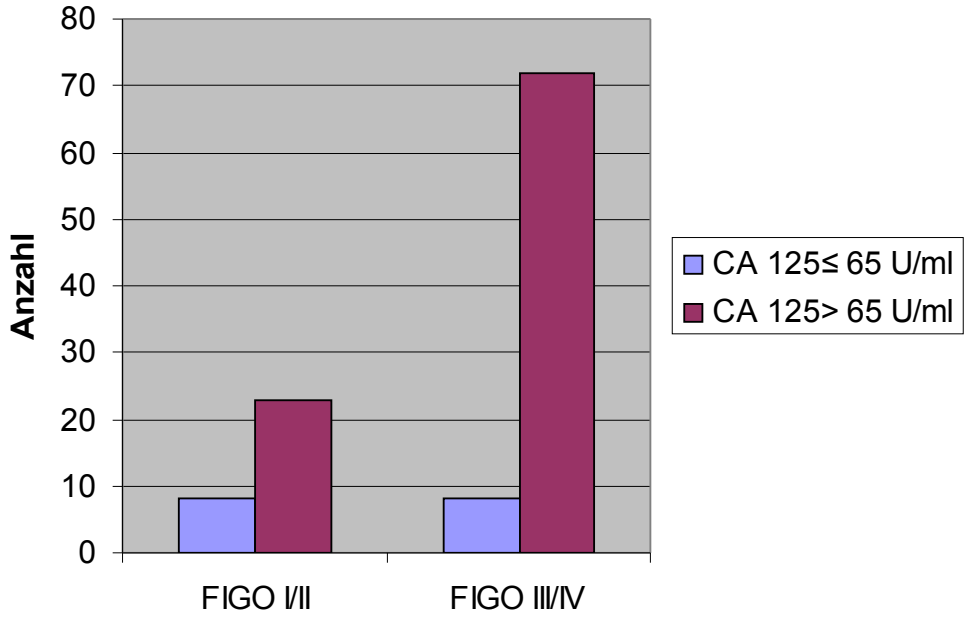

Abbildung 34: Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach FIGO (n=111). Statistik siehe unten

Tabelle 37: Verteilung der FIGO-Stadien (zusammengefaßt) und der Markerhöhe von CA 125

Parameter- FIGO (zusammengefasst)	CA 125 ≤ 65 U/ml	CA 125 > 65 U/ml	Gesamt
FIGO I/II	8	23	31
FIGO III/IV	8	72	80
Gesamt	16	95	111

Test	Wert	Freiheitsgrade	Signifikanz (2-seitig)
Chi²- Test n.Pearson	4,525	1	0,033

CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit von der histologischen Tumordifferenzierung

Das Patientengut wurde in vier Kollektive entsprechend ihrer histologischen Differenzierung aufgeteilt. Das erste Kollektiv beinhaltet 70 Patientinnen mit serösen Ovarialkarzinomen. Das zweite bilden 6 Patientinnen mit muzinösen Karzinomen. Endometroid differenzierte Karzinome wiesen 19 Patientinnen auf. Das vierte Kollektiv umfasst 13 Patientinnen mit undifferenzierten Karzinomen. Die Abbildung 35 stellt die Verteilung der Tumormarkerhöhe von CA 125 im Kollektiv, sowie die histologischen Subtypen graphisch dar. Geprüft wurde der Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 hinsichtlich der verschiedenen histologischen Subtypen. Der cut-off wurde bei 65 U/ml gesetzt. Es ergaben sich signifikante Unterschiede (p=0,033) der Serumwerte des Biomarkers zwischen den einzelnen Gruppen.

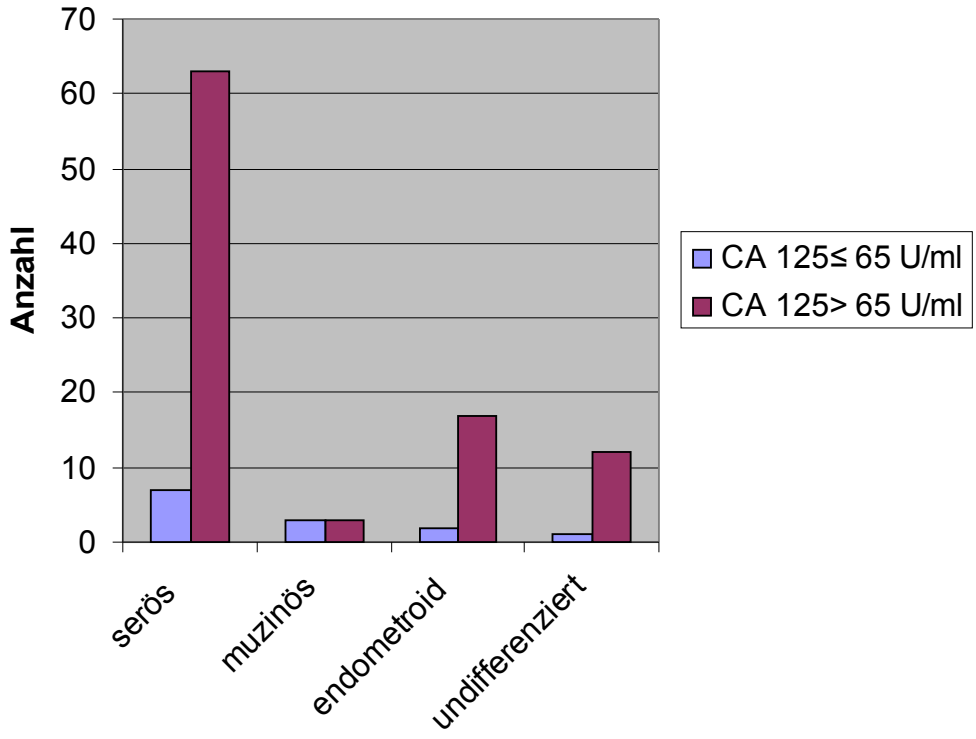

Abbildung 35: Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 hinsichtlich der Histologie (n=108). Statistik siehe unten

Tabelle 38: Verteilung der histologischen Subtypen und Markerhöhe von CA 125

Parameter - Histo	**CA 125≤ 65 U/ ml**	**CA 125> 65 U/ ml**	**Gesamt**
serös	7	63	70
muzinös	3	3	6
endometroid	2	17	19
undifferenziert	1	12	13
Gesamt	13	95	108

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²- Quadrat n. Pearson	8,714	3	0,033

CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit von der Operationsradikalität

Bei dieser Untersuchung wurden drei Kollektive gebildet, indem die tumorfrei operierten Patientinnen den Frauen gegenübergestellt wurden, bei denen ≤1 cm Resttumor (R 1) oder größere Tumorresiduen (R 2; >1 cm) im Körper verblieben. Es ergaben sich hochsignifikante Unterschiede in der Markerhöhe von CA 125 mit p = 0,002. Vergleiche hierzu Abbildung 36 und Tabelle 39. In einer weiteren Untersuchung wurden zwei Kollektive gebildet, indem die nicht tumorfrei operierten Patientinnen (R1 und R2) zu einem Kollektiv zusammengefasst wurden (n=64) und denen gegenübergestellt wurden, bei denen operativ Tumorfreiheit erreicht werden konnte (R 0; n=37). Wieder wurden die Patientinnen entsprechend ihrem präoperativ erhobenen CA 125 Wert zwei Kollektiven zugeordnet (cut-off: 65 U/ml). Die Serumwerte des untersuchten Biomarkers CA 125 Expression der beiden Gruppenunterscheiden sich hochsignifikant voneinander (p<0,001). Auf eine Abbildung wird verzichtet.

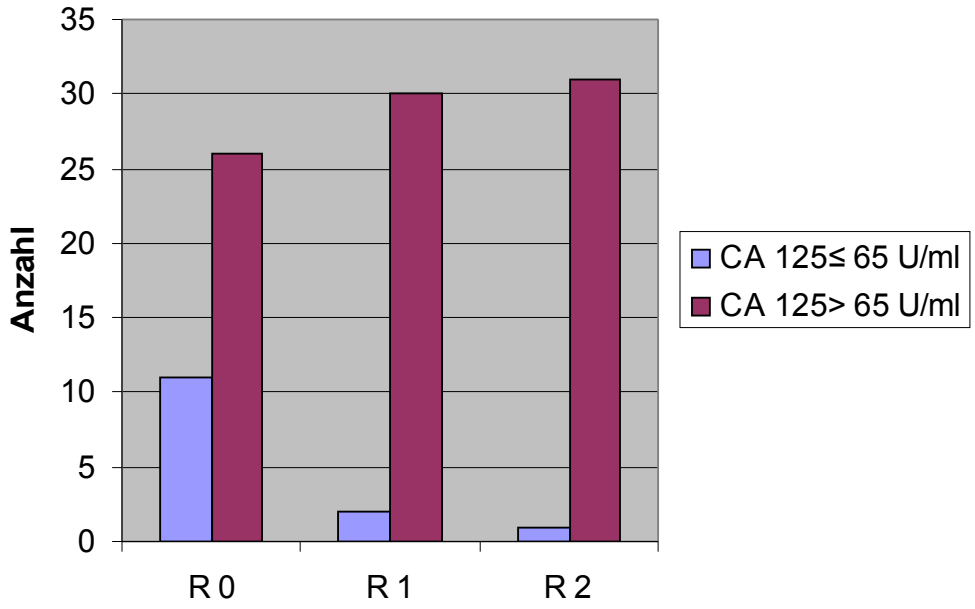

Abbildung 36: Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 hinsichtlich der Operationsradikalität (n=101). Statistik siehe unten

Tabelle 39: Verteilung von Resttumor und Markerhöhe von CA 125

Parameter Resttumor	**CA 125 ≤ 65U/ ml**	**CA 125 > 65 U/ml**	**Gesamt**
R 0	11	26	37
R 1	2	30	32
R 2	1	31	32
Gesamt	14	87	101

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²-Test n. Pearson	12,445	2	0,002

CA 125 Expression in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung- Grading

Die Ovarialkarzinompatientinnen wurden je nach Differenzierungsgrad in drei Kollektive geteilt. Das erste Kollektiv bildeten 6 Patientinnen mit hoch differenzierten Karzinomen (G1). Das zweite bestand aus 39 Patientinnen, welche an Karzinomen mittleren Differenzierungsgrades (G2) litten. Gering differenzierte Karzinome (G3) wiesen 68 Patientinnen im dritten Kollektiv auf. Diese drei Kollektive wurden nochmal entsprechend ihrem präoperativ bestimmten CA 125 Wert zwei Gruppen zugeordnet, der cut-off bei 65 U/ml gesetzt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (p= 0,989) in der Höhe des CA 125-Wertes zwischen diesen drei Kollektiven. Nochmals wurde der Serumspiegel des Markers CA 125 bei anderer Gruppeneinteilung untersucht. Es wurden Kollektive gebildet, indem die G2- und G3- Tumoren zusammengefasst und den G1- Tumoren gegenübergestellt wurden**.** Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,909) der tumorzellulären Expression des Markers CA 125 der beiden Kollektive, daher wird hier auf die graphische Darstellung verzichtet.

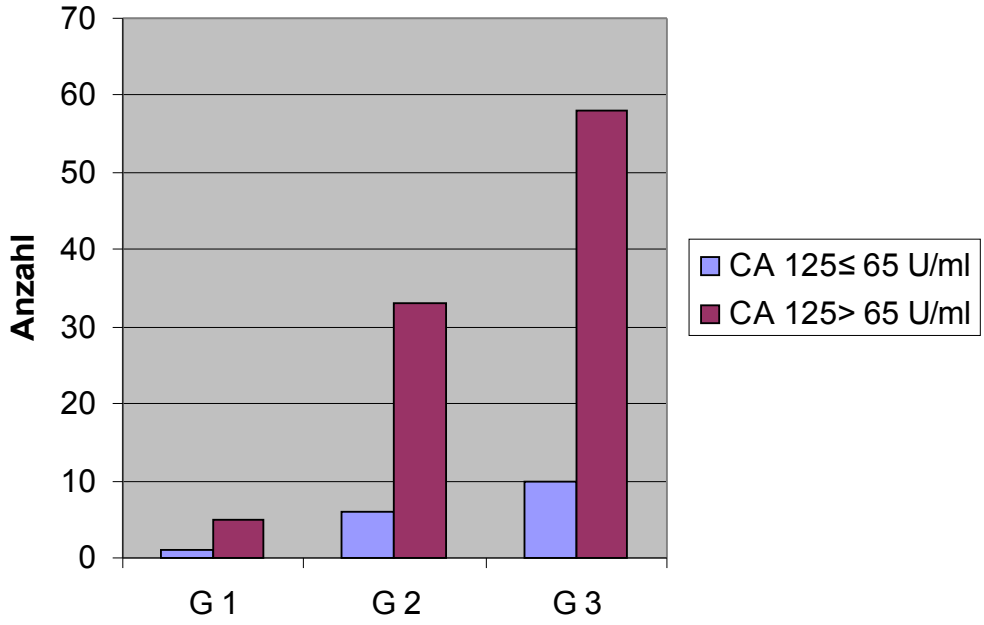

Abbildung 37: Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 hinsichtlich der Tumordifferenzierung. Statistik siehe unten

Tabelle 40: Verteilung der Tumordifferenzierung und der Markerhöhe von CA 125

Parameter- Grading	**CA 125≤ 65 U/ml**	**CA 125> 65U/ml**	**Gesamt**
G 1 (hoch)	1	5	6
G 2 (mäßig)	6	33	39
G 3 (gering)	10	58	68
Gesamt	17	96	113

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi² -Test n. Pearson	0,022	2	0,989

CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit von der An- bzw. Abwesenheit von Aszites

Das Patientengut wurde je nach Vorhandensein oder Abwesenheit von Aszites bei der Primäroperation in zwei Kollektive eingeteilt. Bei 16 Patientinnen war kein Aszites vorhanden. Bei 24 Patientinnen konnte während der Operation Aszites nachgewiesen werden; beide Kollektive wurden wieder ihren präoperativ bestimmten CA 125 Werten entsprechend zwei Gruppen zugeordnet. Der cut-off wurde bei 65 U/ml gesetzt. Es ergibt sich bei der statistischen Prüfung der unterschiedlichen Biomarkerhöhe von CA 125 beider Gruppen nach Chi²-Test nach Pearson ein starker Trend mit p=0,051. Siehe hierzu Abbildung 38 und Tabelle 41 mit anschließender Statistik.

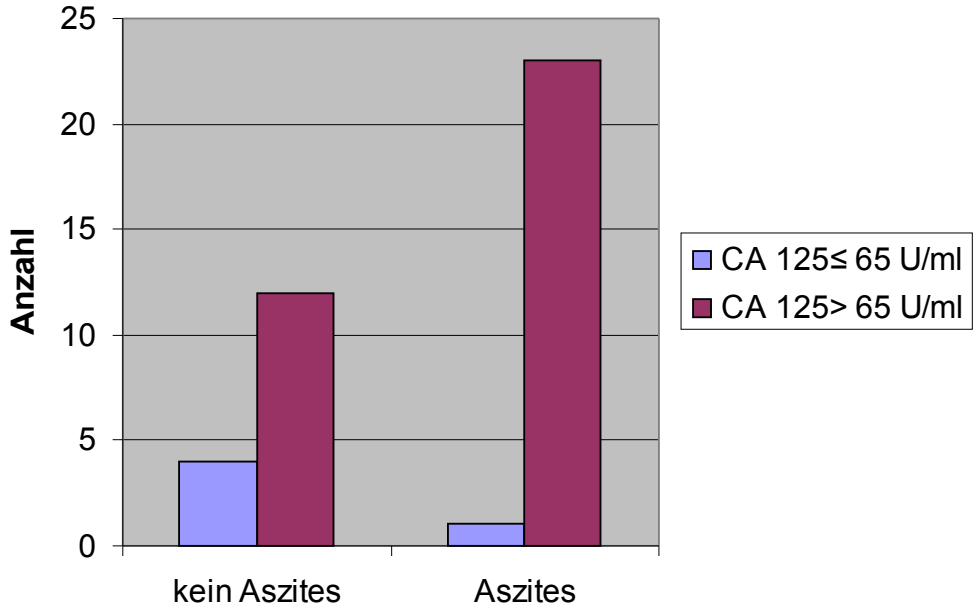

Abbildung 38: Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 hinsichtlich der An-bzw. Abwesenheit von Aszites (n=40). Statistik siehe unten

Tabelle 41: Verteilung von Aszites und Markerhöhe von CA 125

Parameter- Aszites	**CA 125≤ 65U/ml**	**CA 125>65U/ml**	**Gesamt**
kein Aszites	4	12	16
Aszites	1	23	24
Gesamt	5	35	40

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²- Test n. Pearson	3,810	1	0,051

CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die Patientinnen wurden nach dem Lymphknotenbefall in zwei Kollektive eingeteilt. Bei Patientinnen des ersten Kollektivs waren die Lymphknoten nicht befallen (n= 42), bei Frauen des zweiten (n=28) hatte eine lymphogene Metastasierung stattgefunden. Die Patientinnen beider Kollektive wurden noch einmal entsprechend ihrem präoperativ bestimmten CA 125-Wert eingeteilt (cut-off 65 U/ml). Wie unten zu entnehmen, wirkt sich ein etwaiger Lymphknotenbefall signifikant (p= 0,017) auf die Serumwerte des Tumormarkers CA 125 aus.

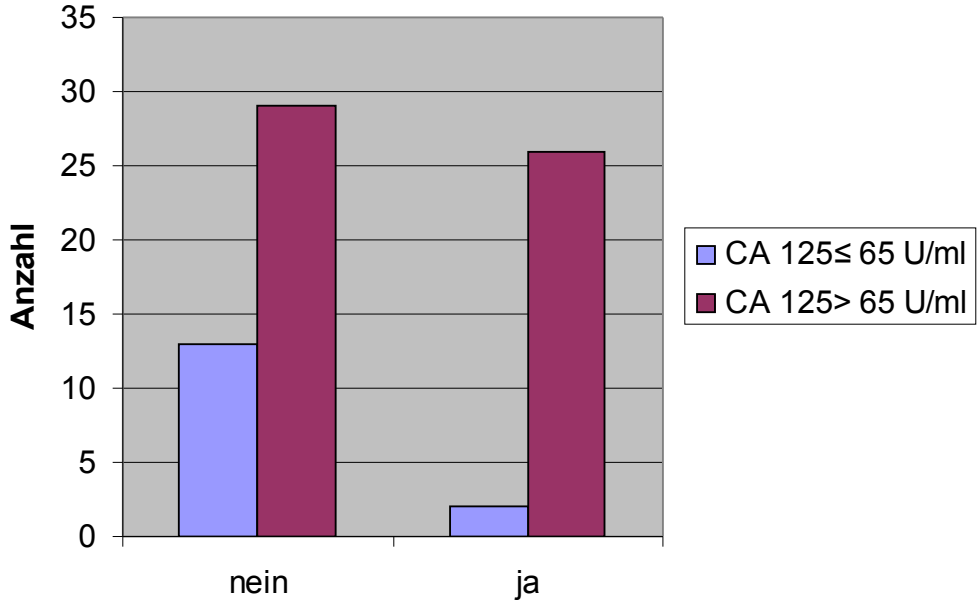

Abbildung 39: Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 hinsichtlich des Lymphknotenstatus (n=70). Statistik siehe unten

Tabelle 42: Verteilung der Lymphknotenmetastasierung und Markerhöhe von CA 125

Lymphknotenbefall	**CA125≤ 65U/ml**	**CA 125> 65U/ml**	**Gesamt**
nein	13	29	42
ja	2	26	28
Gesamt	15	55	70

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²-Test n. Pearson	5,657	1	0,017

CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

Die Patientinnen wurden abermals in zwei Kollektive eingeteilt, Kriterium dabei war eine stattgehabte Fernmetastasierung. 86 Patientinnen wiesen keine Fernmetastasen auf; bei 25 Patientinnen lag ein generalisiertes Tumorleiden vor. Die untersuchten Patientinnen wurden wieder entsprechend ihrem präoperativ bestimmten CA 125 Wert zwei Gruppen zugeordnet. Vergleiche hierzu die Tabelle 43 sowie die graphische Darstellung Abbildung 40. Wie unten ersichtlich beeinflusst die Fernmetastasierung nicht signifikant (p=0,601) die Serumwerte des untersuchten Biomarkers.

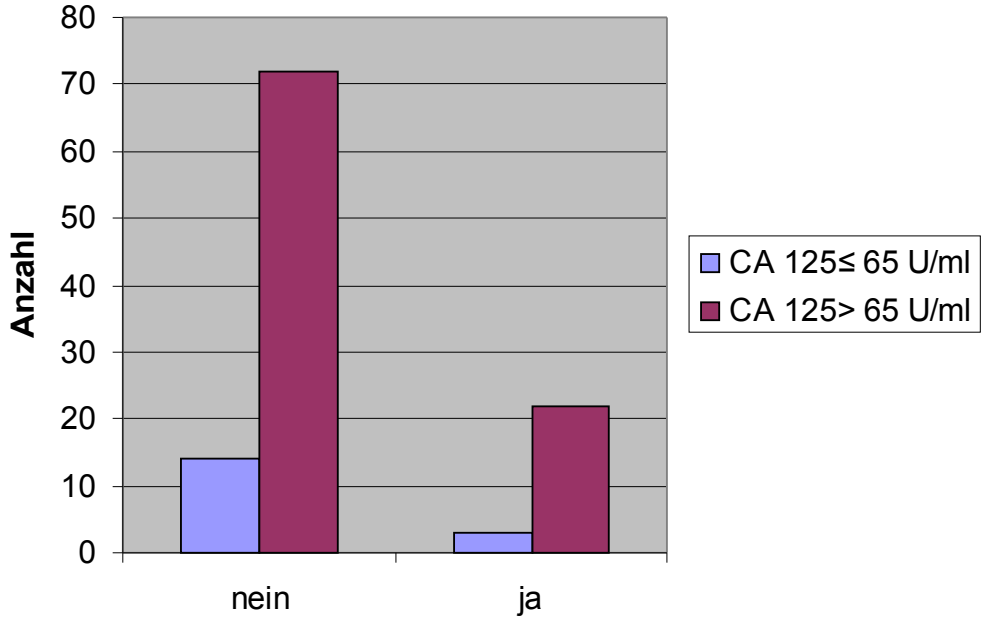

Abbildung 40: Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung. (n=111). Statistik siehe unten

Tabelle 43: Verteilung der Fernmetastasierung und Markerhöhe von CA 125

Fernmetastasierung	**CA125≤ 65 U/ml**	**CA125>65 U/ml**	**Gesamt**
nein	14	72	86
ja	3	22	25
Gesamt	17	94	111

Test	**Wert**	**Freiheitsgrade**	**Signifikanz (2-seitig)**
Chi²- Test n. Pearson	0,273	1	0,601

4.5. Regressionsanalyse nach COX

4.5.1. COX Regressionsanalyse für die rezidivfreie Zeit

Die Parameter FIGO-Stadium, Lymphknotenstatus (N), Fernmetastasierung (M), Tumordifferenzierung (G), Resttumor (R) und die Tumormarker CA 125 und CA 72-4 wurden in diese Analyse einbezogen. Als Ergebnis dieser multivariaten Analyse konnte allein der postoperative Resttumor als unabhängiger Prognosefaktor in Hinblick auf die rezidivfreie Zeit ermittelt werden. Vergleiche hierzu Tabelle 44. Die Abbildung 41 veranschaulicht die signifikante ($p<0,001$) und unabhängige Einflussnahme des Prognosefaktors Resttumor auf die rezidivfreie Zeit.

Tabelle 44: Regressionsanalyse nach COX für die rezidivfreie Zeit

Variable	Beta-Koeffizient	Standard Fehler	Wald	Freiheitsgrade	Signifikanz
Resttumor	-2,032	0,514	15,649	1	<0,0001

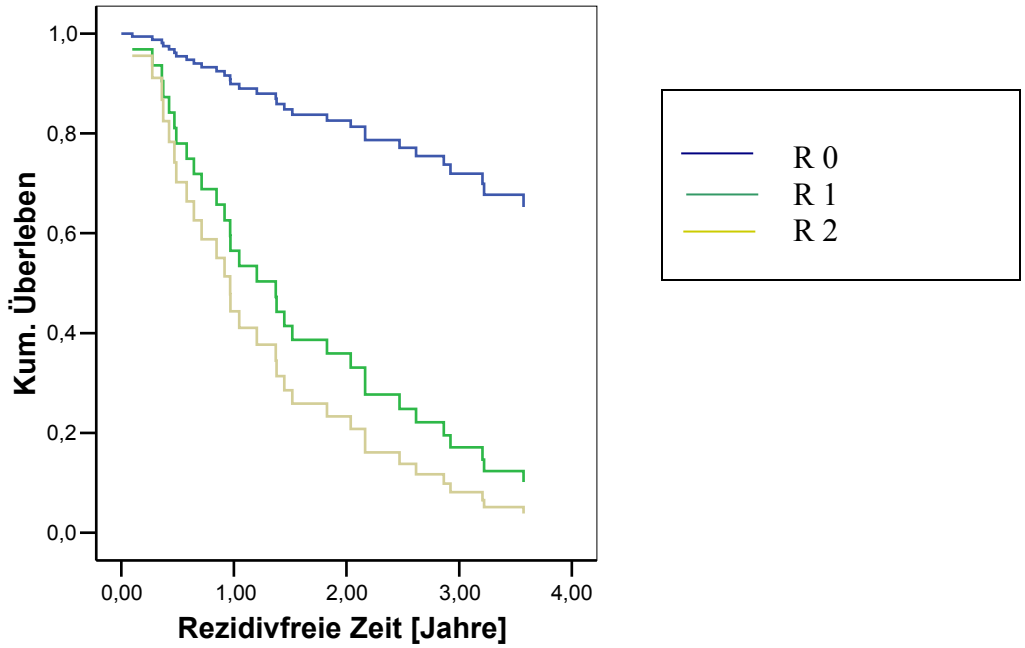

Abbildung 41: Unabhängiger Einfluss des postoperativen Resttumors auf die rezidivfreie Zeit

4.5.2. COX Regressionsanalyse für die Überlebenszeit

Die Parameter FIGO-Stadium, Lymphknotenstatus (N), Fernmetastasierung (M), Tumordifferenzierung (G), Resttumor (R) und die Tumormarker CA 125 und CA 72-4 wurden auf ihre Unabhängigkeit überprüft. Nach schrittweisem Ausschluss abhängiger Faktoren, resultierte als einziger unabhängiger Prognosefaktor der postoperative Resttumor.
Die Abbildung 42 stellt den signifikanten Einfluss ($p<0,001$) des postoperativ verbliebenen Resttumors auf die Überlebenszeit nach Ausschluss der Einflussnahme anderer Faktoren sowie deren Wechselwirkungen dar.

Tabelle 45: Regressionsanalyse nach COX für die Überlebenszeit

Variable	Beta-Koeffizient	Standard Fehler	Wald	Freiheits-grade	Signifikanz
Resttumor	-2,247	0,524	18,385	1	<0,0001

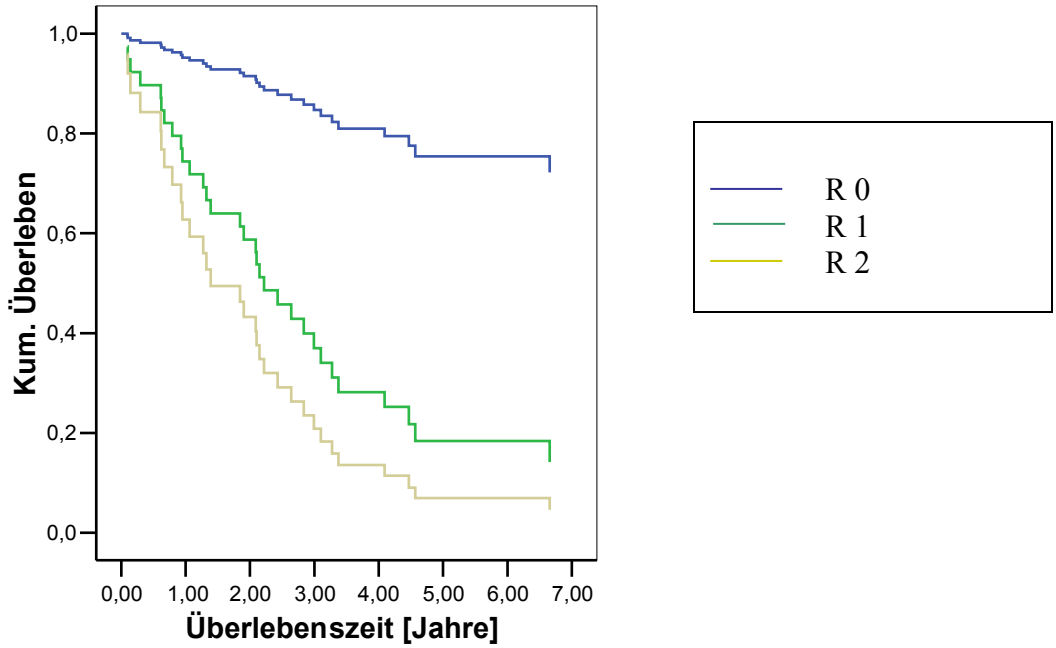

Abbildung 42: Unabhängiger Einfluss des postoperativen Resttumors auf die Überlebenszeit

5. Diskussion

Das Ovarialkarzinom ist die maligne Erkrankung der Frau mit der höchsten Letalität (10-Jahresüberlebensrate: 27 %) in den westlichen Ländern (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI), 2006), Robert-Koch-Institut (RKI): Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie: Dachdokumentation Krebs (2006), Interaktive Datenbankabfragen, Tumorregister München (TRM) (2006)). Ungeachtet der Fortschritte in Behandlungsstrategien und Entwicklung neuer effektiverer Chemotherapeutika haben sich die die 5-JÜR in den vergangenen Jahrzehnten nur unwesentlich gebessert (RKI: Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie: Dachdokumentation Krebs (2006) Interaktive Datenbankabfragen). Daher gilt es, die Diagnose des Ovarialkarzinoms zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu stellen, denn nur auf diese Weise können die Überlebenszeiten verlängert werden. Aufgrund des Fehlens jeglicher Präventivmaßnahmen und effektiver Screeningmethoden (Rosen B et al., 2004) gestaltet sich die frühe Diagnosestellung jedoch äußerst schwierig. Unglücklicherweise kann derzeit auch mit optimalem Management nach der Diagnosestellung, die Überlebenszeit nur wenig beeinflusst werden. Hilfreiche Informationen können hier Prognosefaktoren liefern. Die Identifikation von Prognosefaktoren ist aus vielerlei Hinsicht wichtig. Es besteht die Notwendigkeit der Kenntnis von Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms, um möglichst genau das Outcome vorhersagen, die Behandlung an ein individuelles Risiko anpassen und die Möglichkeit für den Nutzen bestimmter Therapieoptionen abschätzen zu können. Des weiteren würde das Wissen um Prognosefaktoren und ihrer Abhängigkeiten das Wesen dieser Tumorerkrankung verstehen helfen und Klinikern könnten Richtlinien angeboten werden, nach denen Therapienstrategien ausgerichtet werden könnten. Es ist jedoch sehr schwierig die prognostische Relevanz einzelner Tumormarker aufgrund von Heterogenitäten der Patientenkollektive, verschiedener Chemotherapiestrategien, einem unterschiedlichem Therapieansprechen, verschiedenen Zeitpunkten der Markerbestimmung, sowie unterschiedliche apparative Bestimmungsmethoden zu erforschen. Weiterhin ist der Wert einzelner Prognosefaktoren limitiert, es müssen die einzelnen Faktoren gemeinsam betrachtet und ihre gegenseitigen Abhängigkeiten geklärt werden, erst dann sollten sie nach adäquater Prüfung ihrer prognostischen Wertigkeit gemeinsam zum Einsatz kommen.
Der Tumormarker CA 125 besitzt einen besonderen Stellenwert in der Diagnose, im Therapieverlauf und der Nachsorge des Ovarialkarzinoms. Er findet im Rahmen der Primärdiagnose Anwendung, um die Dignität eines Adnextumors besser vorhersagen zu können und liefert in Ergänzung zur Anamnese, klinischer Untersuchung und apparativer Diagnostik hilfreiche Zusatzinformationen. Die Tumormarker haben sich bewährt in der Kontrolle von Therapie und Verlauf maligner Erkrankungen, sowie zur Rezidivdiagnostik (Santillan A et al., 2005, Meyer T et al., 2000; Meier W et al., 1997). Der Krankheitsverlauf der Mehrheit der Ovarialkarzinome kann mit bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und PET-CT nur ungenügend und sehr aufwendig überprüft werden. Meyer T et al., 2000 weisen auch auf den finanziellen Aspekt hin. So ist die fortlaufende Bestimmung der Tumormarker kostengünstiger und effektiver als apparative Nachweisverfahren. Die Bestimmung der Tumormarker dient auch dazu, den Therapieverlauf einschätzen zu können bzw. ein Nichtansprechen auf die verabreichte Chemotherapie baldmöglichst zu erkennen. Aufgrund seiner hohen Spezifität von 95 % und Sensitivität von 92 % benannte Meier W, 1997 im speziellen den Tumormarker CA 125, im Rahmen der Rezidiverkennung des Ovarialkarzinoms als Standardmarker. Dabei können seriell bestimmte CA 125 Werte im Median 3-4 Monate vor dem apparativen Nachweis ein Rezidiv ankündigen (Bonfrer JMG et al., 1997; Jacobs I et al., 1989).

Die Rolle des CA 125 in Therapiekontrolle, Überwachung des Krankheitsverlaufes und Rezidivdiagnostik ist geklärt (Buller RE et al., 1996; Meyer T et al., 2000; Meier W et al., 1997). Jedoch wurden in diesen Untersuchungen postoperativ bestimmte CA 125 Werte verwendet bzw. solche, die während der Chemotherapie erhoben wurden. Es besteht jedoch kein Consens über den Stellenwert der präoperativen CA 125 Werte in der klinischen Anwendung. Einige Autoren haben die Relevanz der präoperativ erhobenen CA 125 Werte in der Diagnosefindung untersucht (Soper JT et al., 1990; Welander CE, 1992). Es gibt jedoch nur wenige Studien, die die prognostische Aussagekraft der präoperativen CA 125 Werte prüfen.
An einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv (n=212) wird die prognostische Aussage des Tumormarkers CA 125 in uni- und multivariater Analyse für alle FIGO Stadien geprüft. Dem geht eine Analyse der etablierten und neuen Prognosefaktoren (CA 72-4) voraus. Die Prüfung auf Unabhängigkeit erfolgt sowohl für die etablierten als auch für die neueren Prognosefaktoren. Des weiteren werden am selben Kollektiv Beziehungen zwischen allen untersuchten Prognosefaktoren analysiert. Bisher widmeten sich nur wenige Studien der Untersuchung der kombinierten Bestimmung der präoperativen Tumormarker CA 125 und CA 72-4 (Zakrzewska I et al., 1999; Zeimet AG et al., 1995). Das Augenmerk dieser Untersuchungen lag auf der diagnostischen Relevanz beider Marker. Durch die vorliegende Arbeit wird der bisher wenig untersuchte Tumormarker CA 72-4 mit der Intention der Klärung seiner prognostischen Relevanz für das Ovarialkarzinom geprüft.

5.1. Klinische Prognosefaktoren

5.1.1. Alter bei Primäroperation

Nach Angaben der Literatur haben Patientinnen in einem Alter von weniger als 40 Jahren bei Diagnosestellung eine günstigere Prognose, als solche die bereits älter waren (Köhler U et al., 1998; Thigpen et al., 1993). Weitere Autoren zeigten den prognostischen Wert des Parameters Alter auf (Clark TG et al., 2001; Curtin R et al., 1997; Munkarah AR et al., 1997). Brun et al., 2000 teilten ihr Kollektiv entsprechend dem Alter in drei Gruppen auf. Patientinnen, die jünger als 40 Jahre alt waren, die zweite Gruppe bildeten die 40-60-jährigen Frauen und die dritte Gruppe Patientinnen, die das 60. Lebensjahr vollendet hatten. Die Autoren beobachteten signifikante Unterschiede ($p<0,001$) in den Überlebenszeiten dieser drei Gruppen. In multivariater Analyse konnte dem Parameter Alter in dieser Untersuchung jedoch keine unabhängige prognostische Aussage nachgewiesen werden. Zum selben Ergebnis kamen Duska LR et al., 1999. Dies gelang jedoch Demeter A et al., 2004; Cooper BC et al., 2002; Vergote I et al., 1998 und Hoskins WJ et al., 1992. Sie zeigten in ihren Untersuchungen die unabhängige prognostische Aussage des Parameters Alter auf. Tingulstad S et al. untersuchten 571 Patientinnen mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien I-IV. Sie unterteilten ihr Kollektiv hinsichtlich des Alters in 5 Gruppen: <45, 45-54, 55-64, 65-74, >75. Sowohl in uni- als auch in multivariater Analyse konnte das Alter bei Diagnosestellung neben dem FIGO-Stadium und dem postoperativen Resttumor als Prognosefaktor ermittelt werden. Chan JK et al., 2003 führten eine retrospektive Studie mit 104 Frauen mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien III+IV durch. Ihr Kollektiv umfasste 52 Frauen, die jünger als 45 und 52 Frauen, die älter als 45 Jahre waren. Ziel dieser Untersuchung war die Prüfung, ob das Alter unabhängiger Faktor für das Überleben sei. Die Patientinnen wurden nochmals in optimal (R<1cm) und suboptimal (R>1 cm) operiert unterteilt.
Beide Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich Grade, performance status und 5-Jahresüberleben. Auch in multivariater Analyse konnte das Alter in diesem Kollektiv als unabhängiger Faktor bestätigt werden. Weitere Untersuchungen stützen die Annahme der

Unabhängigkeit des prognostischen Faktors Alter (Schildkraut JM et al., 2000; Puls LE et al., 1996; Chi DS et al., 2001).

In diesem Kollektiv konnte die in der Literatur beschriebene günstigere Prognose der Patientinnen im Alter unter 40 Jahren sowohl hinsichtlich der rezidivfreien Zeit (p=0,097) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (p=0,1155) nicht bestätigt werden. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl der Patientinnen im Alter unter 40 Jahren zurückzuführen (n=11). In der Mehrheit der Studien die dem Alter eine prognostische Relevanz nachwiesen, wurden zudem neben größeren Fallzahlen der einzelnen Gruppen auch mehrere Kollektive mit höheren cut-offs untersucht. Auch Münstedt, 1998 konnte die prognostische Bedeutung des Alters in seinem Kollektiv (FIGO I-IV) hinsichtlich der Überlebenszeit nicht belegen. Auch bei Verwendung eines höheren cut-offs (<50 Jahre vs. >50 Jahre) konnten Nagele F et al., 1996 in ihrem Kollektiv, bestehend aus 54 Patientinnen des FIGO Stadiums I, das Alter als Prognosefaktor in univariater Analyse nicht bestätigen (p=0,53).

5.1.2. Tumorstadium nach FIGO

Die Tumorausbreitung bei Erstdiagnose stellt einen wichtigen etablierten Prognosefaktor dar (Berchuk A et al., 2004; Brustmann H, 2004). Die Stadieneinteilung basiert auf Befunden, die bei der chirurgischen Exploration erhoben werden (Nguyen HN et al., 1993) und ist für die postoperative Therapie von Bedeutung. Der Einfluss des Tumorstadiums nach FIGO auf die Prognose ist nach Berchuck A et al., 2004; Brustmann H, 2004 und Bristow RE et al., 2002 als gesichert anzusehen, viele weitere Studien stützen die prognostische Bedeutung des FIGO-Stadiums auch in multivariaten Analysen (Clark TG et al., 2001; Brun JL et al., 2000). Dagegen konnte das Tumorstadium nach FIGO von Cooper BC et al., 2002 nicht als unabhängiger Prognosefaktor ermittelt werden. Dieses abweichende Ergebnis könnte aber auf der relativ geringen Fallzahl des untersuchten Kollektives beruhen (n=141).

Die vorliegende Studie stützt die Bedeutung des Tumorstadiums nach FIGO und steht damit im Einklang mit der aktuellen Literatur. Das FIGO Stadium erwies sich in dieser Untersuchung als Prognosefaktor sowohl hinsichtlich der rezidivfreien Zeit (p< 0,0001) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (p< 0,0009). Jedoch konnte das Tumorstadium nach FIGO in dieser Arbeit nicht als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden.
Die Verteilung der FIGO Stadien dieser Studie entspricht den Angaben in der Literatur (Junor EJ et al., 1994).
Ergebnisse dieser Studie bekräftigen die Aussage von Kristensen GB et al, 1997, wonach etwa 70 % der Ovarialkarzinome erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden.

Die Patientinnen des Stadiums FIGO I (n=39) zeigten mit einer mittleren rezidivfreien Zeit von 9,65 Jahre und einer 5-Jahres Rezidivfreiheitsrate von 76 % und 10-JRR von 70 % eine signifikant bessere Prognose als die höheren Stadien. Für das FIGO-Stadium II (n=20) belief sich die mittlere rezidivfreie Zeit auf 6,47 Jahre mit 5- und 10-JRR von 53 %.
Die Patientinnengruppe mit FIGO-III klassifizierten Tumoren (n=91) blieben durchschnittlich 2,93 Jahre rezidivfrei mit einer 5-JRR von 19 %, die Gruppe mit FIGO IV Karzinomen waren im Mittel 2 Jahre rezidivfrei mit eines 5-JRR von 14 %. Die rezidivfreien Zeiten der vier Gruppen sind mit p<0,001 signifikant verschieden. Es ist zu erkennen, dass sich die mittleren rezidivfreien Zeiten der beiden ersten Kollektive (FIGO I+II) mehr voneinander unterscheiden und bei den fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (FIGO III+IV) die Unterschiede der mittleren rezidivfreien Zeit abnehmen. Ebenso sind die Unterschiede der

5-JRR zwischen den FIGO Stadien I und II größer als zwischen FIGO III und IV. Diese Ergebnisse entsprechen denen der Literatur (Tingulstad S et al., 2003).

Die Patientinnen mit Tumorstadium FIGO I (n=39) zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 67 % (10-JÜR: 63 %) dagegen zeigten die Patientinnen mit FIGO II klassifizierten Tumoren (n=21) nur eine 5-JÜR von 50 % (10-JÜR: 40 %). Die Patientengruppen mit FIGO III (n=97) und FIGO IV (n=44) Tumoren unterschieden sich nur geringfügig in ihrer 5-JÜR mit 30 % (10- JÜR: 24 %), die Patientinnen mit FIGO IV Tumoren eine 5-JÜR von 26 % (10-JÜR: 14 %). Brun et al., 2000 beobachtete in seinem Kollektiv 5-JÜR von 76 % (FIGO I), 42 % (FIGO II), 21 % (FIGO III) und 6 % (FIGO IV).
Die Untersuchung von Trimble EL, 2001 ergaben 5-Jahres Überlebensraten von 90 % für FIGO I, 70 % für FIGO II, 15-30 % für FIGO III und 0-20 % für FIGO IV.
In dieser Untersuchung sind die 5-JÜR der Patientinnen mit Stadium FIGO I und II geringer als die der angeführten Quellen. Andererseits ergab sich eine höhere 5-JÜR der FIGO IV Patientinnen, als in der Literatur angegeben. Diese Unterschiede könnten in den unterschiedlichen Fallzahlen der einzelnen Kollektive der verschiedenen Studien begründet sein, sowie in der unterschiedlichen Kollektivgröße in dieser Untersuchung.

Das Tumorstadium nach FIGO korreliert in dieser Untersuchung hoch signifikant ($p<0,001$) mit der Tumordifferenzierung (Grading) und dem postoperativ verbliebenem Resttumor. Das bekräftigt die Ergebnisse von Münstedt K, 1998. Jedoch konnte die bei Münstedt aufgezeigte Korrelation des FIGO-Stadiums mit der Aszitesmenge nicht nachvollzogen werden. Des weiteren korreliert der Tumormarker CA 125 in dieser Studie signifikant mit FIGO ($p=0,03$). Auch Rossi CA et al., 2004 berichten über eine signifikante Korrelation zwischen FIGO-Stadium und dem Tumormarker CA 125. Ebenso konnten But I et al., 1996 eine signifikante Beziehung zwischen dem präoperativen CA 125 und dem Tumorstadium nachweisen ($p<0,01$). Die Ergebnisse dieser Untersuchung stimmen also mit den Angaben der Literatur überein. But et al., 1996 untersuchten weiterhin die Beziehung des präoperativen CA 125 und dem Tumorstadium in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung. Sie erhielten eine signifikante Beziehung des präoperativen CA 125 und dem FIGO Stadium in der Gruppe der gut differenzierten Karzinome, jedoch konnte diese Beziehung nicht in den Gruppen der mäßig und schlecht differenzierten Karzinome ermittelt werden. Desweiteren konnten sie die Korrelation zwischen dem Tumorstadium und Grading ($p<0,01$, Pearson) belegen. Dies gelang auch in der vorliegenden Untersuchung (s.o.).

5.1.3. Resttumor nach Primäroperation

Der postoperative Resttumor ist ein Prognosefaktor der schon über 30 Jahre bekannt ist. So konnte bereits Griffiths CT, 1975 die prognostische Bedeutung der operativen Tumor-reduktion bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen belegen (Griffiths CT, 1975). In den 70-er Jahren war ein suboptimales Operationsergebnis gegeben, wenn Tumorreste grösser als 2 cm postoperativ nachgewiesen werden konnten. In den 80-er Jahren wurde der Begriff durch die GOG neu definiert. Verblieben nach der Operation Tumorknoten im Körper, die im Durchmesser mehr als 3 cm maßen, wurde dieses Resultat als suboptimal bezeichnet (Omura GA et al., 1986). Gegen Ende der 80-er Jahre definierte die GOG diesen Begriff erneut neu. Seit 1986 bezeichnet man ein Operationsergebnis als optimal, wenn ≤ 1 cm Resttumor postoperativ im Körper verbleiben (Hoskins WJ et al., 1992; Mc Guire WP et al., 1996). Nach Muggia FM et al., 2000 bezeichnete man derzeit Tumorreste von größer 1 cm nach Primäroperation als suboptimales Ergebnis. Diese Definition des Begriffes wird heute in den meisten Veröffentlichungen verwendet, wie auch in der vorliegenden, jedoch nutzen einige Autoren immer noch andere Begriffsdefinitionen (Schneider D et al., 1998; Eisenkop SM et

al., 1998). Bristow RE et al., 2002 zeigten in einer großen Metaanalyse mit 6885 Patientinnen, dass die Größe des postoperativen Resttumors direkt proportional zum Gesamtüberleben ist. Patientinnen, bei denen postoperativ nur mikroskopischer Resttumor verblieb (R1; 0-5mm), zeigten nach Griffiths CT et al. 2002 gegenüber R2-resezierten Frauen (6-10 mm) einen deutlichen Überlebensvorteil auf. 40 % der Patientinnen mit nur mikroskopischem Tumorrest (R1) überlebten 10 Jahre, dahingegen waren alle Frauen mit postoperativem Tumorrest von 6-10 mm nach 7 Jahren verstorben. Über die Jahre hat sich gezeigt, dass die Prognose des Ovarialkarzinoms umso günstiger ausfällt, je weniger Resttumor postoperativ im Körper verbleibt.
Patientinnen mit Resttumor ≤1 cm haben auch noch einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit Resttumor >1 cm (Bristow RE et al. 2007; Münstedt K et al. 2003). Chi et al., 2001 bekräftigten in ihrem Kollektiv, bestehend aus 282 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III und FIGO IV) den Überlebensvorteil der Patientinnen mit optimalem Operationsergebnis (≤1cm Resttumor) gegenüber jenen mit Tumorresten >1cm. Die Überlebenszeiten der Patientinnen mit 1-2 cm Resttumor versus >2 cm Tumorrest unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Damit bestätigten Chi DS et al., 2001 die Bedeutung des cut-off von 1 cm als Definition der optimalen Zytoreduktion. In multivariater Analyse konnten sie den Resttumor nach Primäroperation als unabhängigen Prognosefaktor identifizieren. In weiteren Studien wurde der postoperativ verbliebene Tumorrest in multivariaten Analysen als stärkster unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert (Tingulstad S et al., 2003; Brun JL et al., 2000; Schildkraut JM et al., 2000).
Der prognostische Wert der Anzahl von Tumorresiduen im Körper ist noch nicht etabliert.
Brun JL et al., 2000 wiesen in ihrer Studie sowohl der Größe des Resttumor ($p<0,001$) als auch der Anzahl der Tumorresiduen (0 vs. 1- 4 vs.> 5) prognostische Bedeutung ($p<0,001$) nach.
Cervantes A et al., 1998 und Eisenhauer EA et al., 1997 belegen Zusammenhänge zwischen dem Durchmesser des Resttumors und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Als Ursache nehmen sie Unterschiede in der Tumoroxygenierung und Tumorvaskularisation an. Schon Folkman J, 1990 wies auf den größeren Anteil der in Teilung befindlichen Zellen in kleineren Tumoren hin, so dass ein besseres Ansprechen der verabreichten Chemotherapie bei kleineren Tumorresiduen zu vermuten ist (Bertelsen K, 1990).

In Übereinstimmung mit der Literatur bestätigt die vorliegende Untersuchung den Einfluss des postoperativen Resttumors sowohl auf die rezidivfreie Zeit ($p<0,001$), als auch auf die Gesamtüberlebenszeit ($p<0,001$).
In der Abbildung 13 und Abbildung 14 ist eine Überkreuzung der Graphen der Kollektive R1 und R2 zu erkennen. Desweiteren blieben die Patientinnen mit postoperativen Tumorresten >1 cm im Mittel etwas länger rezidivfrei, als die Patientinnengruppe mit Tumorresten ≤ 1cm (Abbildung 13). Es ist anzunehmen, dass in der vorliegenden Studie, die Unterschiede zwischen den Patientinnen, bei denen ≤1 cm und >1cm Tumorrest im Körper verblieb so gering sind, dass eine Überschneidung der Sterbekurve zustande kommt. Nach statistischer Beurteilung sollten in solch einem Fall die Kurvenverläufe nur bis zur Überschneidung gedeutet werden, da alle folgenden Deutungen eine sehr eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Weiterhin muss beachtet werden, dass die Kaplan-Meier-Analyse signifikante Unterschiede zwischen allen 3 Gruppen prüft, nicht etwa zwischen jeder der 3 Gruppen. In Abbildung 13 und 14 hebt sich der Kurvenverlauf der Frauen ohne postoperativen Resttumor klar von den Verläufen der zwei anderen Kollektive ab, somit ist hier mit einem signifikanten Unterschied zu rechnen. Analog dazu ist die Abbildung 14 zu bewerten. Ein weiterer Faktor der zu diesem Phänomen betragen könnte, ist die unterschiedliche Kollektivgröße.
In Tabelle 13 konnten die 10-Jahres-Rezidivfreiheitsraten für die Kollektive der Patientinnen mit postoperativem Tumorrest nicht angegeben werden (R1 und R2; Tabelle 14: R1), da die

letzte Patientin beider Gruppen vor Ablauf der 10 Jahre aus der Nachbeobachtung ausschied. Es liegen also keine Angaben darüber vor, ob die Patientin nach 10 Jahren postoperativ noch lebte oder verstorben war. Daher ist eine unterschiedliche Gruppengröße 62 Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden versus 5 Patientinnen, bei denen Tumorreste ≤1 cm verblieben und 23 Frauen mit Resttumor >1cm sehr kritisch zu bewerten.
Auch in multivariater Analyse konnte als einziger unabhängiger Prognosefaktor der postoperative Resttumor in Hinblick auf die Überlebenszeit und die rezidivfreie Zeit in diesem Kollektiv mit p<0,001 ermittelt werden. Diese Ergebnisse der Cox Regressionsanalyse bekräftigen die Angaben in der Literatur (Tingulstad S et al., 2003; Brun JL et al., 2000).
In dieser Studie korreliert der Resttumor mit allen untersuchten Parametern Aszites (p<0,001), Grading (p=0,002), FIGO (p<0,001), CA 125 (p=0,006) und CA 72-4 (p=0,002).
Rossi CA et al., 2004 versuchten in einer retrospektiven Untersuchung einen Zusammenhang zwischen präoperativ bestimmten CA 125 Werte und operativ erreichbarer Tumorfreiheit zu zeigen. Sie konnten in ihrer Studie jedoch keinerlei Beziehung zwischen dem Biomarker CA 125 und dem verbleibenden Resttumor unter Verwendung eines sehr hohen Signifikanzniveaus von <0,01 aufzeigen. Dieser Zusammenhang konnte jedoch in dieser Studie klar belegt werden (Signifikanzniveau <0,05). Auch Vergote IB et al., 1992 und Chi DS et al., 2001 konnten diese Beziehung nachweisen.

5.1.4. Aszites

Bei Primäroperation vorhandener Aszites sowie dessen Menge stellt nach Meinung einiger Autoren einen unabhängigen Prognosefaktor dar (Demeter A et al. 2004; Schildkraut JM et al., 2000; Chi DS et al., 2001; Cooper BC et al., 2002; Puls LE et al., 1996). Auch Clark TG et al., 2001 und Chi DS et al., 2001 identifizieren die An- bzw.- Abwesenheit von Aszites als einen unabhängigen Prognosefaktor, diesen Ergebnissen widersprechen die Resultate der vorliegenden Untersuchung. Der Faktor Aszites nahm in diesem Kollektiv weder auf die rezidivfreie (0,6188) noch auf die Gesamtüberlebenszeit (p<0,3584) signifikant Einfluss. In diesem Kollektiv hatten 37,5 % (n=33) Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation keinen Aszites entwickelt. Bei 18,2 % (n=16) war während der Primäroperation weniger oder 500 ml Aszites vorhanden. Bei der Mehrheit der Patientinnen 44 % (n=39) konnte zum Zeitpunkt der Operation viel Aszites (>500 ml) nachgewiesen werden. Auch in den Abbildungen 15 und 16 kommt es zu Überschneidungen der Sterbekurven der 3 Kollektive, die teils vor Ablauf der 5 Jahres Nachbeobachtungszeit liegen, so dass die 5- und 10-JRR- und JÜR nur eingeschränkt verwertbar sind. Zudem muss bei dieser Untersuchung die relativ geringe Gruppenstärke kritisiert werden, da die Gefahr zufallsbedingter Phänomene zunimmt. Die bei Primäroperation vorhandene Aszitesmenge korreliert in dieser Untersuchung signifikant (p<0,001) mit dem Resttumor. Des weiteren besteht eine schwache Beziehung zum Tumormarker CA 125 (p=0,06). Ein möglicher Deutungsansatz für den Kurvenverlauf des dritten Kollektivs (>500 ml Aszites) der Abbildung 16 könnte die enge Korrelation des Aszites mit dem Resttumor sein. Ist bei Primäroperation viel Aszites vorhanden, besteht eine Assoziation zu größerem Restumor im Körper. Der postoperative Resttumor ist stärkster unabhängiger Prognosefaktor. Folglich kommt es bei großen verbliebenen Tumormassen zu einem schnellen Sterben der betroffenen Patientinnen, das sich ab dem 4. Nachbeobachtungsjahr jedoch stabilisiert (s. Abbildung 16). Hinsichtlich der Korrelation zwischen Aszites und CA 125 lässt sich ein Trend verzeichnen. Interessant ist jedoch die Tatsache, dass in unsere Kollektiv keinerlei Zusammenhang zwischen dem Aszites und dem Tumorstadium nach FIGO existiert. In der aktuellen Literatur gibt es keine Untersuchungen zu Assoziationen zwischen den hier untersuchten Parametern.

5. 2. Histologische Prognosefaktoren

5.2.1. Histologische Tumordifferenzierung

Schon in den frühen 90-er Jahren identifizierte die GOG (Hoskins WT et al., 1992; Hoskins WT et al., 1994) viele der heute etablierten Prognosefaktoren der fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinome, darunter auch den histologischen Tumorsubtyp. Auch derzeit wird der histologische Typ zu den etablierten Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms gezählt (AGO OVAR Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2007). Einige Studien schreiben der Tumorhistologie jedoch nur eine geringe prognostische Aussage zu. Dies könnte nach Angaben von Brun JL et al., 2000 auf Schwierigkeiten bei der Bestimmung des histologischen Subtyps aufgrund nur geringer histopathologischer Differenzierung oder aber aufgrund des Vorhandenseins mehrerer histologischer Komponenten beruhen. Brustmann H, 2004; Hess V et al., 2003 und Berchuck A et al., 2004 belegten an ihren Kollektiven den prognostischen Wert der Histologie. Demgegenüber gelang es Chi DS et al., 2001 nicht die Tumorhistologie als Prognosefaktor zu ermitteln. Tingulstad S et al., 2003 konnten dem histologischen Typ in univariater Analyse, jedoch nicht in multivariater Testung prognostische Relevanz nachweisen.
In der vorliegenden Untersuchung konnte der Einfluss des histologischen Typus weder auf die rezidivfreie Zeit (p=0,148) noch auf das Gesamtüberleben (p=0,13) nachvollzogen werden. Es ist jedoch bekannt, dass vor allem seröse, muzinöse und undifferenzierte Karzinome die Überlebenswahrscheinlichkeit mindern (Horn LC et al., 1995). In der Studie von Horn LC et al. ermittelten sie für die undifferenzierten Karzinome eine schlechtere Prognose, gefolgt von den Karzinomen mit seröser und muzinöser Differenzierung, unabhängig vom Grading der Tumoren. Die Ergebnisse von Horn LC et al., 1995 sprechen den endometroiden Karzinomen die beste Prognose zu. Demgegenüber ist der Malignitätsgrad der bösartigen Ovarialtumoren nach Aussage von Russell P et al, 1997 in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp und vom Differenzierungsgrad, sehr unterschiedlich. In einigen Untersuchungen konnte die seröse Tumordifferenzierung als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden (Brun JL et al., 2000; Cooper BC et al., 2002). Auch Clark TG et al., 2001 erhielt die Tumorhistologie als unabhängigen Prognosefaktor, indem er gemischte, klarzellige und endometroide Karzinome zusammenfasste und den serösen gegenüberstellte. Hogberg T et al., 1993 wiederum konnte dieses Ergebnis in multivariater Analyse nicht bestätigen. Auch in multivariater Testung ließ sich die Histologie anhand dieses Kollektives nicht als unabhängiger Prognosefaktor ermitteln.
Der etablierte Prognosefaktor Histologie ist erneut in die Diskussion geraten, da Omura GA et al., 1991 und Goff BA et al., 1996 über die Resistenz der klarzelligen Ovarialkarzinome gegenüber einer Cisplatin-basierenden Chemotherapie berichteten. Des weiteren wiesen Hiramatsu H et al., 1997 auf eine schlechte Ansprechrate der Cisplatin-basierenden Chemotherapie bei Patientinnen mit muzinösen, undifferenzierten und klarzelligen Karzinomen mit Resttumor größer 2 cm nach Primäroperation hin.
In der vorliegenden Untersuchung bildeten die serösen Karzinome mit Abstand den größten Anteil (67,7 %). Mit 15,4 % war der endometroide Subtyp in diesem Kollektiv vertreten. Einen viel geringeren Anteil nahmen die undifferenzierten (10,9 %) und die muzinösen Karzinome (6 %) ein. Die Verteilung der histologischen Subtypen in diesem Kollektiv steht im Gegensatz zu der von Young RC et al., 1993 beschriebenen. Die Verteilung der histologischen Sybtypen in der vorliegenden Untersuchung entspricht jedoch jener der Studie von Chi DS et al., 2001. Jedoch untersuchten Chi DS et al. ausschließlich Patientinnen der Stadien FIGO III und IV. Brun JL et al., 2000 beschrieben in ihrem Kollektiv (FIGO I-IV) einen Anteil von 44 % der serösen und 10 % der muzinösen Karzinome. In seinem Kollektiv nahmen die endometroide Differenzierung mit 30 % einen ungewöhnlich hohen Anteil und

die undifferenzierten Karzinome demgegenüber einen sehr geringen Anteil ein (5 %). Sie erklärten die ungewöhnliche Verteilung jedoch damit, dass die endometroiden Karzinome häufig falsch diagnostiziert werden. Auch bei den muzinösen Ovarialkarzinomen kann die Abgrenzung zu anderen Tumoren beispielsweise Metastasen intestinaler Adenokarzinome sehr schwierig sein (AGO Ovar E.V. State of the Art, 2006). Diese Fehlerquelle wurde im vorliegenden Kollektiv durch eine nochmalige Sichtung und Kontrolle des histopathologischen Befundes (inkl. Grading) aller Patientinnen minimiert, indem Frauen mit V.a. Ovarialkarzinom, jedoch mit der Differentialdiagnose anderer Tumoren aus dieser Untersuchung ausgeschlossen wurden. Das Risiko der eventuell falschen histologischen Einstufung durch den Pathologen bleibt bestehen und sollte aufgrund der häufigen Schwierigkeit der Abgrenzung zwischen einzelnen Tumoren als allgegenwärtige Fehlerquelle bei der Auswertung mitberücksichtigt werden.
In der vorliegenden Untersuchung haben die Patientinnen mit muzinöser Tumordifferenzierung eine höhere 5- und 10- JRR als die übrigen Histologien (s. Tabelle 19). Diese Abweichung von den mehrheitlichen Angaben der Literatur ist am ehesten zufallsbedingt zu werten bei sehr kleiner Fallzahl (muzinös n=8) im Vergleich zu den anderen Gruppen (z.B. serös n=124). Die 10-JÜR beträgt für die endometroide und muzinöse Differenzierung 40 %. Dieses Resultat stimmt mit den Literaturquellen überein, wonach die endometroiden Ovarialkarzinome die beste Prognose aufweisen (Manual Malige Ovarialtumoren, 2007, Horn LC et al., 1995). Die vergleichsweise hohe 10-JÜR der muzinösen Tumordifferenzierung ist am ehesten dem Zufall zuzuschreiben bei sehr kleiner Fallzahl (n=11). Jedoch besteht in der Literatur kein Consens zur Frage welche Tumorhistologie die prognostisch günstigste ist. Eine günstige Prognose haben nach Aussage von Russel et al., 1997 hochdifferenzierte muzinöse und endometroide Adenokarzinome. Demgegenüber sind seröse Karzinome sowie undifferenzierte mit einer raschen Ausbreitung im Abdomen vergesellschaftet und somit prognostisch ungünstig (Russell P et al., 1997).
Ebenso beobachteten Brun JL et al., 2000 die höchste 5 Jahresüberlebensrate für Patientinnen mit muzinösen Ovarialkarzinomen, dicht gefolgt von dem Kollektiv mit endometroid differenzierten Tumoren (5-JÜR: 43 % vs. 5-JÜR: 41 %).
Dieses erstaunliche Ergebnis sollte an Untersuchungen mit größeren Fallzahlen nachvollzogen werden. Es ist anzunehmen, dass der Malignitätsgrad des Ovarialkarzinoms und damit das Outcome nicht nur bestimmt wird durch eine spezifische Tumorhistologie -oder differenzierung, sondern ein Zusammenspiel vielfältiger Faktoren darstellt, die teils miteinander in Wechselwirkung stehen (z.B. Lokalisation, FIGO, Alter usw.).

5.2.2. Tumorgrading

Einerseits wird das Grading als etablierter Prognosefaktor des Ovarialkarzinoms benannt (AGO OVAR Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2007), andererseits sind die Meinungen zum prognostischen Stellenwert der Tumordifferenzierung in der Literatur noch uneins.
Einige Untersucher schreiben dem Differenzierungsgrad nur in frühen Tumorstadien FIGO I und II Bedeutung zu, nicht jedoch bei fortgeschrittener Erkrankung. So konnten Nagele F et al, 1996 die prognostische Relevanz des Differenzierungsgrades an ihrem Kollektiv (FIGO I) bestätigen (p=0,04). Sie fassten die gut und mäßig differenzierten Karzinome zusammen und stellten sie den schlecht differenzierten gegenüber. Andere Autoren verneinen diesen Unterschied (Gargano G et al., 1992; Dembo AJ, 1990). Brun JL et al., 2000 bekräftigten an ihrem Kollektiv (FIGO I- IV) die Aussagen von Munkarah AV et al., 1997; Hoskins WJ et al., 1992 und Curtin JP et al., 1997 hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft des Gradings in univariater Analyse. Vergote I et al., 2001 belegten in einer Studie mit großer Patientenzahl (1545 Probanden) die prognostische Bedeutung dieses Parameters jedoch auch nur bei Patientinnen des FIGO-Stadium I. In multivariaten Analysen identifizierte er den

Differenzierungsgrad als den wichtigsten prognostischen unabhängigen Faktor für ein rezidivfreies Überleben, gefolgt von Kapselruptur vor oder während der Operation, FIGO-Stadium und Alter. Auch Demeter A et al., 2004; Nyvang GB et al., 2000; Clark TG et al., 2001 und Hogberg T et al., 1993 identifizierten den Differenzierungsgrad als unabhängigen Prognosefaktor. Einige Untersuchungen schließen aber die Tumordifferenzierung als unabhängigen Risikofaktor in multivariater Analyse aus (Tingulstad S et al., 2003). Ebenso konnten Brun JL et al., 2000 in ihrem Kollektiv das Grading nicht als unabhängigen Prognosefaktor nachweisen.
Die Resultate der vorliegenden Untersuchung unterstützen diejenigen Arbeiten, die zwischen dem Grading und der Prognose einen Zusammenhang herstellen konnten. Der Differenzierungsgrad wurde sowohl für die rezidivfreie Zeit ($p=0,00027$) als auch für das Gesamtüberleben ($p=0,0474$) von Patientinnen der FIGO Stadien I-IV als Prognosefaktor ermittelt. Der Tumordifferenzierung konnte anhand dieses Kollektives jedoch kein unabhängiger prognostischer Wert nachgewiesen werden.
Bei der Prüfung der Beziehungen des Gradings zu anderen Parameter korrelierten das Tumorstadium nach FIGO ($p<0,001$), der postoperativ verbliebene Resttumor ($p=0,02$) und die beiden Tumormarker CA 72-4 ($p=0,037$) und CA 125 ($p=0,045$) signifikant mit der Tumordifferenzierung. Auch in der Untersuchung von But et al., 1996 konnte eine signifikante Beziehung zwischen den präoperativ erhobenen CA 125 Werten und dem Grading nachweisen ($r = 0,74$, $p<0,001$) werden. Bei dem Parameter Aszites konnte diese Beziehung zur Tumordifferenzierung nicht aufgezeigt werden.

In der vorliegenden Studie entspricht die Verteilung des Differenzierungsgrades der Ovarialkarzinome den Angaben der Literatur. In diesem Kollektiv dominierten die schlecht differenzierte Tumoren (G3) mit einem Anteil von 58,8 % (n=124). Bei 32,7 % (n=69) war ein mäßiger Differenzierungsgrad zu erheben und 8,5 % (n=18) der Patientinnen wiesen einen gut differenziertes Ovarialkarzinom auf. So beobachteten Makar A et al., 1992 folgende Verteilung des Differenzierungsgrades. Die gut differenzierten Karzinome waren zu einem Anteil von 11,8 %, die mäßig differenzierten zu 30,35 % und die schlecht differenzierten zu 57,9 % im Kollektiv vertreten

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass der Differenzierungsgrad einerseits als traditioneller Parameter (Gargano G et al., 1992) oder als Standard Prognosefaktor (Eisenhauer EA et al., 1999) bezeichnet wird, andererseits jedoch seine prognostische Wertigkeit immer noch zur Diskussion steht. Es liegt die Vermutung nahe, dass das Fehlen eines generellen Klassifikationssystems Ursache dafür ist. Es besteht die Notwendigkeit standardisierter, leicht reproduzierbarer und objektiver Kriterien, um eine einheitliche histopathologische Einordnung zu erzielen. Erstmals schlugen Shimizu Y et al., 1998 gut definierte Kriterien vor, die unabhängig vom histologischen Typ angewendet werden können. Von Pathologen werden jedoch auch andere Kriterien wie beispielsweise die Richtlinien von Bichel P et al., 1989 von Baak JPA et al., 1987 oder verschiedene individuelle Kriterien zur Beurteilung der histologischen Präparate verwendet. Hier muss auf eine internationale Standardisierung der Kriterien bestanden werden.

5. 3. Tumorbiologische Prognosefaktoren

5.3.1. Tumormarker CA 72-4 und Prognose, sowie Nutzen simultaner Markerbestimmungen

In der vorliegenden Untersuchung konnte der Tumormarker CA 72-4 als Prognosefaktor hinsichtlich der Überlebenszeit mit p=0,015 ermittelt werden. Zu diesem Ergebnis gelangten auch Gonzalez A et al., 1997. Bei Verwendung des Serumwertes 6 U/ml als cut-off für den Tumormarker CA72-4 erhielten sie signifikante Unterschiede ($p<0,01$) der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der präoperativen 72-4 Markerhöhe. Auch in multivariater Analyse konnten Gonzalez A et al., 1997 die prognostische Bedeutung des Tumormarkers CA 72-4 aufweisen.
Zudem konnte in der vorliegenden Untersuchung ein hochsignifikanter Zusammenhang (p=0,0065) zwischen dem präoperativ bestimmten CA 72-4 und der rezidivfreien Zeit der Patientinnen dieses Kollektives ermittelt werden. Eine eventuelle Beziehung zwischen dem präoperativ bestimmten CA 72-4 Serumspiegel und der rezidivfreien Zeit wurde in dieser Studie erstmals geprüft.

Der Tumormarker CA 125 ist der zuverlässigste Marker für das epitheliale Ovarialkarzinom (Bast Jr RC et al., 1998) und hat seit langem klinische Akzeptanz gefunden, obwohl die Grenzen seiner Fähigkeiten klar ersichtlich sind. So limitieren seine mangelnde Sensitivität in frühen FIGO Stadien und bei der muzinösen Tumordifferenzierung sowie seine mangelnde Spezifität seinen klinischen Einsatz. Durch die Bestimmung weiterer Tumormarker als Ergänzung zum traditionellen Marker CA 125 könnten diese Defizite gebessert und auf diese Weise seine Anwendung erweitert werden.
Bisher existieren nur einige Studien, die sich der Untersuchung der Kombination der beiden Tumormarker CA 125 und CA 72-4 widmen (Zakrzewska I et al., 1999; Zeimet AG et al., 1995). Allerdings wird hier häufig die klinische Relevanz der kombinierten Markerbestimmung bzw. der Wert des Markers CA 72-4 im Vergleich zum etablierten CA 125 in Bezug auf die Diagnosestellung untersucht (Zeimet AG et al., 1995). So konnte durch die simultane Bestimmung und Auswertung des Tumormarkers CA 72-4 die Sensitivität des CA 125 nochmals gesteigert werden, bei gleichbleibender Spezifität. Zeimet et al., 1995 schlagen anhand ihrer Ergebnisse bei der simultanen Markerbestimmung von CA 125 und CA 72-4 die Verwendung eines hohen cut-off von 65 U/ml für CA 125 und den üblichen cut-off von 4 U/ml für CA 72-4 vor. Unter diesen Bedingungen erhielten sie bei der kombinierten Markerbestimmung eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 83 %. Die kombinierte Markerbestimmung wird, aufgrund der Abhängigkeit der CA 125 Expression vom histologischen Tumorsubtyp, vor allem für das muzinöse Ovarialkarzinom empfohlen (Kobayashi H; 1989). Auch Zakrzewka I et al., 1999 empfehlen die kombinierte Markerbestimmung, um prätherapeutisch Aussagen über die Tumorhistologie sowie über das Tumorstadium treffen zu können. Trotz der durchgeführten Untersuchungen, die den Vorteil einer Ergänzung des Tumormarkers CA 125 durch andere Marker belegen, lehnt Meier W, 1997 eine generell kombinierte diagnostische Markerbestimmung ab. Er begründet diese durch den Verlust des Markers CA 125 an Spezifität bei ohnehin hoher Sensitivität. Die Bestimmung anderer Tumormarker sollte erst bei negativem Ausfall der präoperativen CA 125 Bestimmung erfolgen (Meier W, 1997). Menon U et al., 2000 schließen sich dieser Meinung an und befürworten in diesem Fall die ergänzende Bestimmung der Marker CA 72-4 oder CA 19-9. Dies ist häufig beim muzinösen Ovarialkarzinom angezeigt, welches nur in 50 % mit CA 125 positiv reagiert. Balbi GC et al., 2001 verglichen in einer Studie 5 Methoden der Diagnosefindung bezüglich ihrer Sensitivtät und Spezifität. Sie untersuchten die Beckenuntersuchung, transvaginale Sonographie, Dopplersonographie sowie die Markerbestimmungen der Tumormarker CA 125 und CA 72-4. Bei alleiniger Verwendung

der jeweiligen Methoden wies die körperliche Untersuchung die höchste Sensitivität (90 %) auf. Die höchste Spezifität jedoch zeigte der Tumormarker CA 72-4 (88 %). Waren alle Methoden positiv, so lag die Spezifität bei 100 %, die Sensitivität jedoch nur bei 40 %. Der Tumormarker CA 72-4 liefert wichtige Hinweise bei der prätherapeutischen Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Tumoren.
Kudoh K et al., 1999 befürworten eine Ergänzung des Tumormarkers CA 125, um verbesserte Aussagen in Diagnose und Prognose des Ovarialkarzinoms treffen zu können. Sie untersuchten 1999 die klinische Bedeutung präoperativ bestimmter Tumormarker hinsichtlich der Diagnose und Prognose des Ovarialkarzinoms. Es wurden präoperativ bei 111 Patientinnen die Werte der Tumormarker Lactatdehydrogenase (LDH), α-Hydroxy-butyratdehydrogenase (HBDH), karcinoembryonales Antigen (CEA), CA 19-9, Gewebspolypeptidantigen (TPA), CA 125 und Sialyl TN (STN) bestimmt. Die Höhe der einzelnen Tumormarker wurde mit den anschließend bestimmten histopathologischen Diagnosen verglichen. Unter den bestimmten Tumormarkern wies CA 125 die höchste Sensitivität auf (77,6 %) gefolgt von STN (63,2 %) und CA 19-9 (55,9 %). In den Gruppen der serösen und endometroiden Ovarialkarzinome wies der Marker CA 125 die höchste Sensitivität (94,1 % bzw. 91,7 %) auf, demgegenüber verfügte der Marker CA 19-9 in der Gruppe der muzinösen Ovarialkarzinome über die höchste Sensitivität (76,9 %). Die Marker LDH, HBDH, TPA und CA 125 korrelierten signifikant mit dem FIGO-Stadium, wohingegen CEA, CA 19-9 und STN keine Korrelation zum klinischem Stadium aufwiesen. Die Autoren schlagen aufgrund der Unabhängigkeit dieser Marker vom FIGO-Stadium vor, CEA, CA 19-9 und STN auf ihre Nützlichkeit als Screeningparameter für das epitheliale Ovarialkarzinom zu überprüfen.
Omura GA et al., 1991 und Goff BA et al., 1996 berichteten über die Resistenz der klarzelligen Ovarialkarzinome gegenüber einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie. Auch Hiramatsu H et al., 1997 wiesen auf eine schlechte Ansprechrate der Cisplatin-basierenden Chemotherapie bei Patientinnen mit muzinösen, undifferenzierten und klarzelligen Karzinomen mit Resttumor größer 2 cm nach Primäroperation hin. Aufgrund dieser Forschungsergebnisse bemühten sich Kudoh K et al., 1999 präoperativ eine Aussage über die histologische Differenzierung des Tumors treffen zu können. Aufgrund der verschiedenen Verteilung der Marker in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp nutzen die Untersucher Quotienten aus zwei Markern. Ergab sich beispielsweise zwischen CA 125 / CEA ein Quotient von > 1000 lag in allen Fällen ein serös differenzierter Tumor vor (100 % Spezifität) einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass in diesem Fall nur eine sehr geringe Sensitivität resultierte (26,3 %). Die präoperativ bestimmten Marker CA 125 (cut-off 35 U/ml), TPA (110 U/ml) und STN (45 U/ml) wiesen unter Verwendung der gängigen cut-off Level prognostische Relevanz auf ($p< 0,05$). Der Marker STN konnte in multivariater Analyse als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden.
Als geeigneten Kombinationspartner in der Diagnose des Ovarialkarzinoms favorisieren Gadducci A et al., 2004 die zusätzliche Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 aufgrund seiner hohen Sensitivität (83,3 %) für die muzinöse Differenzierung und bei Karzinomen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein CA 125 exprimieren. Die ergänzende Bestimmung des Markers CA 19-9 (cut-off 40 U/ml) zusätzlich zum CA 125 (cut-off 65 U/ml) bringt den Vorteil einer höheren Sensitivität (93,2 % vs. 81,1 %; $p=0,03$) während sich die Spezifität nicht signifikant verschlechtert (78,9 % vs.86 %; p=ns), verglichen mit der Einzelbestimmung von CA 125. Bei der Analyse der CA 72-4 Serumspiegel erhielten sie bei einem cut-off von 3,8 U/ml eine Sensitivität von 70,7 %, die unabhängig von der histologischen Differenzierung erschien. Außerdem konnten Maggino T et al., 1995 aufzeigen, dass die zusätzliche Bestimmung von CA 72-4 die Zuverlässigkeit des präoperativ bestimmten Tumormarkers CA 125 in der Diagnose des Ovaraliakarzinoms in der Postmenopause nicht signifikant verbessere.

Des weiteren konnten Fioretti P et al., 1992 bestätigen, dass bei Patientinnen mit simultaner Markererhöhung, der Tumormarker CA 125 besser als jeder andere mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung korreliert. Zu diesem Schluss gelangten auch McGuckin MA et al., 1990, die den Wert der drei Marker CA 125, CASA und OSA in Bezug auf die Krankheits-überwachung verglichen. So dass Gadducci A et al., 1995 die zusätzliche Bestimmung anderer Marker als CA 125 nur bei den Patientinnen befürworten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose keine CA 125 Expression nachweisbar ist.
Devine PL et al., 1995 untersuchten den Wert der drei Tumormarker TPS, CASA und CA 125 hinsichtlich der Differenzierung zwischen benigne und maligne, der Therapiekontrolle und Prognose. Es wurde sowohl die Relevanz der einzelnen Marker, als auch ihr kombinierter Einsatz überprüft. Devine PL et al., 1995 bestimmten die Marker CASA, TPS und CA 125 präoperativ und postoperativ in 3 verschiedenen Patientengruppen. Die erste bildeten 39 Patientinnen mit benignen Adnextumoren, die zweite Gruppe (n=200) bestand aus gesunden Frauen und die dritte Gruppe (n=54) umfasste Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinomen. Es wurden für die drei Tumormarker CA 125 (> 35 U/ml), CASA (> 4 U/ml) und TPS (> 80 U/ml) die üblichen cut-offs verwendet. Die Untersuchung erwies, dass alle Marker in der Gruppe der Ovarialkarzinompatientinnen mit $p<0,005$ signifikant höher waren als den anderen zwei. CA 125 zeigte in der Gruppe der Krebspatientinnen die höchste Sensitivität (85 %), verglichen mit CASA (56 %) und TPS (57 %). Durch die Bestimmung aller 3 Tumormarker wurden signifikant mehr Patientinnen in den FIGO- Stadien III und IV detektiert ($p<0,005$). Es gab keinen signifikanten Unterschied der Spezifität zwischen den drei Tumormarkern in der Einzelbestimmung. Des weiteren wurde der kombinierte Einsatz der 3 Tumormarker in der Gruppe der Ovarialkarzinompatientinnen untersucht. Die präoperativ bestimmten Werte der Tumormarker CASA und TPS zeigten eine hochsignifikante Korrelation (CASA/TPS: $p<0,001$), demgegenüber korrelierten die Marker CA 125 und CASA (CA 125/CASA: $p=0,049$) und CA 125 und TPS (CA 125/TPS: $p< 0,042$) weniger gut. Nach Devine ermöglicht diese Unabhängigkeit der Markerexpression die verbesserte Unterscheidung zwischen gut- und bösartigern Erkrankung. Sie favorisieren den kombinierten Gebrauch der Tumormarker aufgrund der Eliminierung der falsch positiven Ergebnisse (cut-off 130 U/ml), die CA 125 bei alleinigen Gebrauch aufweist.
Desweiteren ermittelten die Untersucher die Prognosefaktoren FIGO-Stadium, Resttumor, die präoperativ bestimmten Tumormarker CASA und TPS sowie die postoperativ aber vor der Chemotherapie bestimmten Werte von CASA, TPS und CA 125. Der präoperativ bestimmte CA 125 Wert zeigte in dieser Untersuchung keine prognostische Relevanz.

5.3.2. CA 72-4 Serumspiegel

Nur wenige Arbeiten (Gonzalez A et al., 1997) prüften den Einfluss der Parameter Alter, Histologie, Differenzierungsgrad, Tumorstadium nach FIGO und Operationsradikalität auf den präoperativen Serumspiegel von CA 125 und CA 72-4.

Präoperativer CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach FIGO

In der statistischen Prüfung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (p=0,179) in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium. Auch Gonzalez A et al., 1997 konnten unter Verwendung des cut-offs von 6 U/ml und dem Chi²- Test an ihrem Kollektiv keine signifikante Beziehung zwischen dem Tumorstadium nach FIGO und dem präoperativ bestimmten CA72-4 herstellen.

Präoperativer CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit zur histologischen Tumor-differenzierung

Die präoperativ bestimmten Serumwerte des Tumormarkers CA 72-4 wiesen keinen signifikanten Unterschied (p=0,841) im Hinblick auf die histologische Tumordifferenzierung auf. Demgegenüber konnten Gonzalez et al., 1997 in einer prospektiven Studie auch anhand viel geringerer Patientenzahl (n=48) einen signifikanten Unterschied (p=0,015) der präoperativen CA 72-4 Werte in Abhängigkeit von der Histologie nachweisen, allerdings unter Verwendung eines höheren cut-offs für CA 72-4 (6 U/ml).

Präoperativer CA 72-4 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Tumorgrading

Untersucht wurde hier die Einflussnahme der Tumordifferenzierung auf die präoperativ bestimmte Aktivität des Biomarkers CA 72-4. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Serumwerte zwischen den drei Gruppen (p=0,117). Im Gegensatz dazu, konnten Gonzalez A et al., 1997 signifikante Unterschiede (p=0,037) der präoperativen 72-4 Werte zwischen diesen drei Gruppen aufzeigen. Derzeit sind keine weiteren Literaturquellen verfügbar, die diesen Sachverhalt prüfen.

Präoperativer CA 72-4 in Abhängigkeit vom postoperativen Resttumor

Diese Untersuchung diente der Klärung der Frage nach der Abhängigkeit des Resttumors nach Primäroperation von der präoperativen Aktivität des Biomarkers CA 72-4. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,083) der Serumspiegel zwischen beiden Kollektiven der tumorfrei operierten Patientinnen (R 0) und der Frauen mit postoperativem Resttumor (≤1cm (R1 bzw. <1cm R 2). Zuvor wurde diese Untersuchung mit 3 Gruppen durchgeführt: tumorfrei operierte Patientinnen (R0), Tumorrest ≤1cm (R1) und R2-resezierte Frauen (R>1cm) ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zu ermitteln. Zum Ausschluss der Fehlerquelle durch die geringe Fallzahl erfolgte o.g. Untersuchung.
Erneut kamen Gonzalez A et al., 1997 zu einem anderen Ergebnis. Sie konnten zwischen den vier Gruppen, den tumorfrei operierten, den Patientinnen mit Resttumor <2 cm, >2 cm und der Gruppe der nur biopsierten Frauen einen signifikanten Einfluss (p<0,001) des Operations-ergebnisses auf die präoperativen CA 72-4 Werte aufzeigen. Dieses von der vorliegenden Studie abweichende Ergebnis könnte jedoch durch die Kollektivwahl von Gonzalez A et al. begründet sein. Bei der Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wird nämlich nicht jede Gruppe mit einer anderen verglichen, sondern es werden alle Kollektive gemeinsam auf Unterschiede geprüft. Es ist als sehr wahrscheinlich anzunehmen, dass sich

die Gruppe der tumorfrei operierten Patientinnen von der Gruppe der Frauen, bei denen nur eine Biopsie durchgeführt wurde, unterscheiden. Die Autoren geben keine Erklärung warum diese Frauen nur eine Biopsie erhielten. Wegen unklarem Adnextumor oder als Debulking bei großer Tumormasse ? Desweiteren muss bei der Interpretation der Daten der hoch angesetzte cut-off des Resttumors mit ≤2 bzw. >2 cm beachtet werden.

5.3.3. CA 125 und Prognose

Für die präoperative Diagnostik des Tumormarkers CA 125 werden verschiedene Serumwerte als cut-off vor allem 35 bzw. 65 U/ml diskutiert (Bast RC et al., 1985; Niloff JM, 1984). Von der Mehrheit der Untersucher wurde jedoch der Serumwert 65 U/ml als cut-off der präoperativ bestimmten CA 125 Werte favorisiert, so dass dieser auch in dieser Untersuchung Anwendung fand. In der vorliegenden Untersuchung nahm der präoperativ bestimmte CA 125 Wert signifikant (p=0,031) Einfluss auf die rezidivfreie Zeit. Hinsichtlich der Überlebenszeit war mit dem Log-Rank Test ein starker Trend zu verzeichnen (p=0,054) und nach dem Breslow-Test bestätigte sich der CA 125 als Prognosefaktor hinsichtlich der Überlebenszeit (p=0,045). Gonzalez et al., 1997 konnten dem präoperativ bestimmten CA 125-Wert sogar in multivariater Analyse unter Verwendung eines cut-offs von 35 U/ml prognostische Relevanz hinsichtlich der Überlebenszeit nachweisen. Tingulstad S et al., 2003 führten eine Untersuchung mit 571 Patientinnen der Stadien FIGO I-IV durch, indem sie die präoperativen CA 125 Werte bestimmten und die Patientinnen nach diesen in 3 Guppen unterteilten: < 35 U/ml, 35-199 U/ml und 200 U/ml. Sie konnten den präoperativ erhobenen CA 125 Werten in univariater Analyse prognostische Relevanz in Bezug auf das Überleben nachweisen, jedoch nicht in multivariater Testung. Auch Geisler JP et al., 1996 konnten in univariaten Analysen die Beziehung präoperativer CA 125 Werte auf das Gesamtüberleben aufzeigen. So untersuchten Geisler JP et al., 1996 die präoperativ bestimmten CA 125 Werte von 82 Patientinnen und berichteten über eine verkürzte Überlebenszeit in Abhängigkeit von der CA 125 Serumwerterhöhung. Die Patientinnen, die länger als 5 Jahre überlebten, hatten einen geringeren CA 125 Spiegel als solche, die innerhalb kürzerer Zeit verstarben. Diese Untersuchungsresultate stützen Studien von Schneider D et al., 1998; Warwick J et al.,1995; und Parker D et al., 1994, die den präoperativ erhobenen CA 125 Werten große prognostische Aussage zuschreiben.
Schneider D et al., 1998 ermittelten in ihrem Kollektiv signifikante Auswirkungen der präoperativ bestimmten CA 125 Werte (cut-off: 100 U/ml), der LDH Werte (cut-off: 240 U/ml), und des Tumorstadiums (FIGO III vs. IV) auf die Überlebenszeit des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Sie entwickelten zudem ein Risikomodell mit diesen 4 Parameter, welches ihnen die Vorhersage der Überlebenszeit individuell für jeden Patienten ermöglichen soll.
Auch konnte Nagele F 1996 bei 54 Patientinnen im Stadium FIGO I die unabhängige prognostische Bedeutung präoperativ bestimmter CA 125 Werte (cut-off bei 65 U/ml) in der Cox-Regressionsanalyse seines Kollektivs belegen. Zum selben Ergebnis kamen Cooper BC et al., 2002. Sie widmeten sich in ihrer Untersuchung der Klärung des Nutzens präoperativ bestimmter CA 125 Werte hinsichtlich der Vorhersagekraft bezogen auf das chirurgische Ergebnis und die Überlebenszeit. Sie stellten ebenfalls den präoperativ bestimmten CA 125 Wert als unabhängigen Prognosefaktor (p=0,03) in ihrem Kollektiv fest, in dem Patientinnen der FIGO Stadien I-IV vertreten waren. Sie teilten die Patientinnen ihrer Untersuchung (n=141) in fünf gleich große Gruppen entsprechend ihres präoperativen CA 125 Wertes ein. Die erste Gruppe hatte präoperativ gemessene CA 125 Werte kleiner als 160 U/ml. Bei der zweiten Gruppe wurden Werte zwischen 160 U/ml-399 U/ml festgestellt. Die dritte Gruppe zeigte Werte von 400 U/ml-924 U/ml auf. Bei der vierten Gruppe wurden Werte zwischen

925 U/ml -2399 U/ml und bei der fünften Gruppe Werte größer als 2400 U/ml bestimmt. Als weitere unabhängige Prognosefaktoren wurden in diesem Kollektiv das Alter (p=0,01), die seröse Differenzierung (p=0,01) und die Anwesenheit von Aszites (p=0,02) festgestellt, nicht jedoch das Tumorstadium nach FIGO sowie der postoperative Resttumor.
Dagegen kamen Cooper BC et al., 2002 zu der Schlussfolgerung, dass man mit dem präoperativem CA 125 Wert nicht in der Lage sei, das chirurgischen Operationsergebnis verlässlich vorherzusagen. Sie konnten den präoperativ bestimmten CA 125 Wert jedoch als unabhängigen Prognosefaktor bestätigen und gleichzeitig seine Bedeutung auf alle FIGO Stadien ausweiten. Demgegenüber gibt es einige Autoren, die dem präoperativen CA 125 Wert die prognostische Bedeutung absprechen (Venesmaa P et al., 1994). So konnten auch Chi DS et al., 2001 in aktuelleren Untersuchungen den präoperativ erhobenen CA 125 Wert nicht als Prognosefaktor bestätigen.
Das Ziel der Untersuchung von Chi DS et al., 2001 war die Identifikation von unabhängigen Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Krebsleiden. Dazu führten sie eine retrospektive Studie mit 282 Patientinnen der Stadien FIGO III und IV durch und prüften 18 Variablen auf ihre prognostische Relevanz.
In univariater Analyse ermittelten sie folgende Parameter von prognostischem Wert: Alter, präoperativer Gesamtproteinspiegel, präoperatives Albumin, des weiteren Schwangerschaft, Geburten, An-oder Abwesenheit von Aszites, Anzahl von Resttumor (<20 vs. >20), Durchmesser des größten Tumorknotens (<1cm vs. 1-2cm vs. >2cm). Der präopertiv bestimmte CA 125 Wert wies in dieser Untersuchung keine signifikante Beziehung zum Gesamtüberleben auf. Auch in multivariater Analyse konnten Chi DS et al., 2001 den präoperativen CA 125 Wert nicht als unabhängigen Prognosefaktor bestätigen. Ebenso konnte der präoperativ bestimmte CA 125-Wert in einer Studie von Rossi CA et al. 2004, bestehend aus 82 Patientinnen der FIGO-Stadien I-IV, nicht als signifikanter Prognosefaktor hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens unter Verwendung eines cut-offs von 500 U/ml nachgewiesen werden. Auch Van der Burg ME et al., 1988 verneinen die prognostische Aussagekraft der postoperativ bestimmten CA 125 Werte. Gadducci A et al., 1995 schließen sich dieser Meinung an und benennen die CA 125 Halbwertszeit während der Initiation der Chemotherapie im Gegensatz zu den präoperativ erhobenen Werten als unabhängigen prognostischen Faktor. Colakovic S et al., 2000 führten eine retrospektive Studie durch mit dem Ziel, die prognostische Relevanz von CA 125, der CA 125 Kinetik und der CA 125-Halbwertszeit verglichen mit anderen 10 Prognosefaktoren zu prüfen. Jedoch wurden die CA 125 Werte postoperativ aber vor Verabreichung der Chemotherapie bestimmt. CA 125 Werte besaßen in dieser Untersuchung keinen prognostischen Wert hinsichtlich der Überlebenszeit. Demgegenüber hatten die CA 125 Werte, die nach 2 Chemotherapiekursen erhoben wurden, einen hochsignifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.
Viele aktuellere Studien untersuchen die prognostische Aussagekraft von CA125 Werten, die während oder nach der Chemotherapie bestimmt wurden. So führten Prat A et al., 2008 eine retrospektive Studie mit dem Ziel der Analyse der prognostischen Relevanz des CA 125 Nadir auf das Gesamtüberleben nach Vollendung der optimalen Primärtherapie mit 96 Patientinnen durch. Als Einschlusskriterien galt ein CA 125 Wert >35 U/ml bei Diagnosestellung, ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO III-IV), ein optimales Operationsergebnis (R<1cm) mit anschließender carboplatin/taxanhaltigen Chemotherapie, sowie der Nachweis eines vollständigen Therapieansprechens mit CA 125 Normalisation. Dazu wurden die Nadir CA 125 Werte in 2 Gruppen eingeteilt: Gruppe A CA 125 ≤10 kU/l, Gruppe B CA 125 11-35 kU/l. Eine eventuell stattfindende Progression/Rezidiv wurde mittels bildgebender Diagnostik CT oder PET nachgewiesen. Das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben waren signifikant verschieden in beiden Gruppen. In der Cox Analyse war der baseline CA 125-Wert der wichtigste Prädiktor für das progressionsfreie- und Gesamtüberleben.

Eine ähnlich aufgebaute Untersuchung führten Juretzka M et al., 2007 durch. Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung von 241 Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms der Stadien FIGO I-IV mit kompletten Ansprechen (klinisch, radiologisch, CA 125 <35 U/ml) auf taxanhaltige Chemotherapie. Die Abnahme des CA 125-Wertes erfolgte vor der geplanten second-look Operation und eventuell intraperitonealer Chemotherapie. Der mediane CA 125 Wert bei second-look Operation betrug 12 U/ml. Es erfolgte eine Gruppenbildung des Kollektives anhand des medianen CA 125 (< 12 U/ml >). Beide Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens. Auch in multivariater Testung war der CA 125 Wert (cut-off 12 U/ml) neben der Tumordifferenzierung und dem Tumorstadium nach FIGO unabhängiger prognostischer Marker.

5.3.4. CA 125 Serumspiegel

Nur einige Studien widmen sich der Prüfung der Abhängigkeit der Höhe der präoperativ bestimmten CA 125 Werte von anderen Parametern. Darunter Arbeiten von Rossi CA et al., 2004; Cooper BC et al., 2002; But I et al., 1996 und Nagele F et al., 1996. Der letztgenannte Autor kann jedoch nur eingeschränkt zur Diskussion herangezogen werden, da sich die Ergebnisse von Nagele nur auf das Tumorstadium I nach FIGO beziehen.

Präoperativer CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Tumorstadiums nach FIGO

Es ist ein Trend hinsichtlich unterschiedlicher Serumwerte des Tumormarkers CA 125 in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach FIGO zwischen den vier Gruppen (FIGO I-IV) mit p= 0,054 Testung nach dem Chi²-Test erkennbar.
Dem gleichen Ziel dient eine nochmalige Untersuchung, bei der die Stadien FIGO I/II (n=31) zu einer Gruppe zusammengefasst wurden, sowie die Stadien III/IV zu einer zweiten (n=80). Es ergaben sich zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede der präoperativen CA 125 Markerhöhe mit p=0,03. Diese Ergebnisse werden gestützt durch die Resultate von Cooper BC et al., 2002. Sie konnten signifikante Unterschiede (p=0,001) der Höhe des Tumormarkers CA 125 beim Vergleich der beiden Gruppen FIGO I/II versus FIGO III/IV aufzeigen. So zeigten die Patientinnen mit den Stadien FIGO III/IV signifikant höhere präoperativ bestimmte CA 125 als die Gruppe der Stadien I/II. Dieses Resultat bestätigt auch die Arbeit von Rossi A et al., 2004. Sie konnten an ihrem Kollektiv signifikant unterschiedliche Serumwerte des präoperativ bestimmten Tumormarkers CA 125 in Abhängigkeit vom FIGO Stadium aufzeigen. Sie fassten die FIGO Stadien I/II zu einer Gruppe und die Stadien III/IV zu einer weiteren Gruppe zusammen und ermittelten signifikante Unterschiede in der Höhe der präoperativ ermittelten CA 125 Werte.
Auch But I et al., 1996 widmeten sich der gleichen Zielsetzung. Sie konnten jedoch nur signifikanten Unterschiede der Höhe des präoperativen Tumormarkers CA 125 zwischen den FIGO Stadien I versus Kontrollgruppe, zwischen II versus I (p<0,01) mit Hilfe des Student- t-Testes ermitteln. Die Unterschiede der Tumormarkerhöhe zwischen den Stadien III versus II (p= 0,35), IV versus III (p=0,93) und zwischen den Stadien IV versus II waren nicht signifikant. Sie konnten also für gleich differenzierte Karzinome unterschiedlicher FIGO Stadien keine signifikant unterschiedlichen Markerhöhen feststellen. So waren die präoperativen CA 125 Werte von mäßig und schlecht differenzierten Karzinomen desgleichen histologischen Subtyps des Stadiums FIGO II nicht signifikant unterschiedlich zu denen höherer Stadien (FIGO III/IV). Ein ähnliches Ergebnis ergab unsere Untersuchung.
But I et al., 1996 erklären dieses überraschende Ergebnis mit der ungleichen Verteilung der Tumordifferenzierung auf die einzelnen Tumorstadien nach FIGO, welche Folge einer ungleichen Verteilung verschiedener histologischer Subtypen in den einzelnen Stadien ist.

Auch Fures R et al., 1999 ermittelten in ihrem Kollektiv die signifikante Abhängigkeit des Serumspiegels des Biomarkers CA 125 vom Tumorstadium nach FIGO. Sie teilten die FIGO Stadien I/II einer Gruppe zu und die Stadien III/IV einer zweiten. Es wurden für die erste Gruppe ein Mittelwert des präoperativen CA 125 von 262,97 U/ml, Median 93 U/ml und für die zweite Gruppe ein mittlerer Wert von 1053,81, Median 365 U/ml ermittelt. Dieser Unterschied in der Höhe des Markers CA 125 zwischen den beiden Gruppen erwies sich als signifikant. Zusammenfassend ist zu sagen, das der Einfluss des Stadiums nach FIGO auf das präoperative CA 125 nicht klar aufgezeigt werden konnte. Die Mehrheit der Autoren hat nur signifikante Unterschiede der CA 125 Markerhöhe herausarbeiten können, indem sie die Tumorstadien I/II zu einer Gruppe zusammenfassten und einer zweiten Gruppe (FIGO III/IV) gegenüberstellten. Nur in der vorliegenden Untersuchung ist es gelungen, zumindest einen starken Trend (p=0,054) hinsichtlich signifikant unterschiedlicher Aktivität des Biomarkers CA 125 zwischen den einzelnen FIGO Stadien zu ermitteln. Viele Autoren kamen anhand ihrer Untersuchungsergebnisse überein, dass die Höhe des präoperativ bestimmten CA 125 die Tumormasse widerspiegelt und damit das Stadium FIGO bestimmt (Welander CE, 1992; Tholander B et al., 1990). So konnte in vielen Studien aufgezeigt werden, dass die präoperativ bestimmten CA 125 Werte in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/IV) der Tumorerkrankung signifikant höher ausfielen, als in frühen Stadien (FIGO I/II). But I et al., 1996 konnten ebenso wenig wie andere Autoren eine direkte Beziehung zwischen der präoperativ gemessenen Markerhöhe von CA 125 und allen Tumorstadien nach FIGO aufzeigen. Daher kamen sie zur der Annahme, dass das präoperative CA 125 Serumspiegel nicht wie angenommen abhängig von der Tumormasse sei, sondern ein Ausdruck verschiedener Differenzierungsgrade.

Präoperativer CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit von der histologischen Tumordifferenzierung

Bei der Untersuchung zur histologischen Tumordifferenzierung ergaben sich signifikante Unterschiede (p=0,033) der Markerhöhe zwischen den einzelnen Gruppen (FIGO I-IV). Dieses Resultat bekräftigt die Arbeit von Cooper BC et al., 2002. An einem Kollektiv von 142 Patientinnen untersuchten sie die Beziehung zwischen präoperativ bestimmten CA 125 Werten und verschiedenen prä- und postoperativen Variablen. Sie bestimmten die Einflussnahme der histologischen Differenzierung auf den Serumspiegel des Biomarkers CA 125, indem sie die seröse Differenzierung den nicht-serösen Ovarialkarzinomen gegenüberstellten. Sie konnten einen signifikanten Unterschied (p=0,017) der Biomarkerhöhe dieser beiden Gruppen ermitteln. Einschränkend sei erwähnt, dass Cooper BC et al., 2002 signifikante Unterschiede nur zwischen diesen beiden Gruppen aufführen konnten, währenddessen in der vorliegenden Arbeit die signifikant verschiedene Markerhöhe zwischen den vier häufigsten Histologien aufgezeigt werden konnte. Demgegenüber gelang es Gonzalez A et al., 1997 nicht, beim Vergleich der serösen, muzinösen, endometroiden und klarzelligen Subtypen unter Verwendung eines cut-off von 35 U/ml eine signifikante Beziehung zwischen den präoperativ bestimmten CA 125 Werten und der histologischen Differenzierung herzustellen. Ebenso konnten Nagele F et al., 1996 an ihrem Kollektiv, bestehend aus 54 Patientinnen des FIGO Stadiums I, keine signifikanten Beziehung zwischen den präoperativ bestimmten CA 125 Werten und den verschiedenen histologischen Differenzierungen herstellen. Sie verwendeten dabei, in Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit, den Serumwert von 65 U/ml als cut-off zur Bewertung der Gruppenunterschiede hinsichtlich der verschiedenen Prognosefaktoren. Eine mögliche Erklärung für dieses abweichende Resultat wäre zum einen die geringe Patientenzahl. Zum anderen die Tatsache, dass Nagele et al., 1996 Unterschiede des CA 125 Serumspiegels zwischen sechs verschiedenen histologischen Subtypen (serös, muzinös, endometroid,

klarzellig, undifferenziert, unklassifizierbar) untersuchten, während Cooper et al., 2002 verschiedene Histologien zu Gruppen zusammenfassten und diese miteinander verglich. Allein in der vorliegenden Untersuchung konnte eine signifikante Beziehung (p=0,033) der präoperativ bestimmten CA 125 Werte mit den vier häufigsten histologischen Differenzierungen bekräftigt werden.

Präoperativer CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p= 0,989) in der Höhe des CA 125 Wertes zwischen den drei Gruppen (G1, G2 und G3). Das gleiche Ergebnis erzielten Nagele F et al., 1996 an ihrem Kollektiv (FIGO I). Auch sie prüften die Beziehung zwischen den präoperativ bestimmten CA 125 Werten mit den drei möglichen Differenzierungsgraden und erhielten keinen signifikanten Zusammenhang (p=0,5). Nochmals wurde der Serumspiegel des Markers CA 125 bei anderer Gruppeneinteilung in dieser Arbeit untersucht. Es wurden zwei Gruppen gebildet, indem die G2/G3-Tumoren zusammengefasst und den G1-Tumoren gegenübergestellt wurden. Wiederum ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,909) der Biomarkerhöhe von CA 125 der beiden Gruppen, daher wurde auf die graphische Darstellung verzichtet. Auch Cooper BC et al., 2002 prüften den Einfluss des Tumordifferenzierungsgrades auf die präoperativen CA 125 Werte. Auch sie konnten keinen signifikanten Unterschied des Serumspiegels zwischen den drei Differenzierungsgraden ermitteln. Jedoch indem sie die gut und die mäßig differenzierten Karzinome zusammenfassten und mit den schlecht differenzierten verglichen, erhielten sie einen signifikanten Unterschied (p<0,01) der CA 125 Werte zwischen diesen beiden Gruppen. Demgegenüber erhoben But I et al., 1996 signifikante Unterschiede (p<0,01) der Höhe des Tumormarkers CA 125 zwischen den drei Differenzierungsgraden. Dieses signifikant verschiedene Markerverhalten des präoperativen CA 125 konnte zwischen den einzelnen FIGO Stadien nicht ermittelt werden. Dieses Ergebnis bestärkten But I et al., 1996 in der Annahme, dass die Tumordifferenzierung einen dominierenden Einfluss auf das präoperative CA 125 Aktivität ausübt. Dieses Resultat könnte jedoch auch mit der abweichenden Verteilung des Differenzierungsgrades in diesem Kollektiv, verglichen mit den oben erwähnten, erklärt werden. So dominieren im Kollektiv von But I et al., 1996, im Gegensatz zu anderen Studien, die gut differenzierten Karzinome (36,7 %). Einen großen Anteil von 35 % nehmen die mäßig differenzierten ein und den geringsten Anteil nimmt in diesem Kollektiv der schlechte Differenzierungsgrad ein (28,3 %). Auch Gonzalez A et al., 1997 konnten signifikante Unterschiede der präoperativen CA 125 Markerhöhe zwischen den drei möglichen Differenzierungsgraden nachweisen (p=0,021).
Einige Autoren teilen die Meinung, dass die Tumordifferenzierung keinen Einfluss auf die präoperativen CA 125 Werte hätte. Jedoch widersprechen Vergote I et al., 1987 dieser Ansicht. Sie postulieren eine umgekehrte Beziehung zwischen dem CA 125 und Differenzierungsgrad in dem Sinne, je geringer die Tumordifferenzierung, desto höher der präoperative CA 125 Wert. Sie ermittelten keine signifikante Korrelation zwischen der Tumordifferenzierung und der Tumorlast. Daher kamen sie zu der Schlussfolgerung, dass die Tumormasse bei den schlecht differenzierten Tumoren nicht für das erhöhte CA 125 verantwortlich sei. Zu der gleichen Überzeugung kamen auch But I et al., 1996 aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse. Ihr Interesse galt der Klärung der Frage, welcher der Parameter Tumorstadium oder Tumordifferenzierung den größten Einfluss auf die präoperativen CA 125 Werte ausübe. Sie widersprechen den Autoren, die dem Tumorstadium den größten Einfluss auf die CA 125 Markerhöhe zusprechen und benennen das Grading anstelle des Tumorstadiums als den dominierenden Faktor. But I et al., 1996 untersuchten die Beziehung zwischen dem präoperativem CA 125 zur Tumordifferenzierung und zum Tumorstadium.

Beide korrelierten hochsignifikant ($p<0,01$) mit dem CA 125. Sie konnten jedoch den bedeutenderen Einfluss der Tumordifferenzierung verglichen mit dem Tumorstadium durch die multivariate Analyse beweisen. But I et al., 1996 machten eine weitere interessante Beobachtung. In ihrem Kollektiv wurden 57,1 % der muzinösen Ovarialkarzinome als FIGO Stadium I klassifiziert, sie waren zudem ausnahmslos gut differenziert. Sie begründen mit dieser auffälligen Verteilung der histologischen Subtypen und des Differenzierungsgrades dem FIGO Stadium I die geringen präoperativen CA 125 Werte und die geringe Sensitivität dieses Markers in diesem Tumorstadium. Diese auffällige Verteilung der histologischen Subtypen in bestimmten FIGO Stadien kann durch die vorliegende Untersuchung bestätigt werden. So nimmt die muzinöse Differenzierung den größten Anteil (70 %) im Tumorstadium I ein, demgegenüber sind nur 10 % seröse Karzinome in diesem Stadium vertreten. Der seröse Subtyp war zu 62 % in den fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/IV) zu finden. In den Stadien III und IV waren die serösen Karzinome im Kollektiv von But I et al., 1996 in der Mehrheit vertreten (75,9 %), sie waren hauptsächlich mittel bis schlecht differenziert (G2/G3; 89,3 %). Diese Stadien zeigten im Gegensatz zu den fortgeschrittenen hohe CA 125 Werte. Nur wenige seröse Karzinome waren im FIGO Stadium I vertreten, sie waren jedoch ausnahmslos gut differenziert und der präoperative CA 125 Wert lag nur in 50 % über dem cut-off von 35 U/ml. Mit diesen Ergebnissen bekräftigen But I et al., 1996 ihre Annahme, dass der entscheidende Faktor für die präoperative CA 125 Expression die Tumordifferenzierung sei. Auch Makar A et al., 1992 untersuchten diese Thematik. Sie erhielten in ihrem Kollektiv eine signifikant höhere Aktivität des Tumormarkers CA 125 ($p<0,01$) im Kollektiv der schlecht differenzierten Karzinome verglichen mit den beiden Gruppen der mäßig und gut differenzierten Ovarialkarzinome. Dieses Resultat erzielten auch Tholander B et al., 1990. Somit bekräftigen diese Arbeiten die Ergebnisse von But I et al., 1996.
Dagegen widersprechen z.B. die Ergebnisse der Untersuchungen von Rossi CA et al., 2004 den Resultaten von But I et al., 1996. Mit einem vergleichsweise hohem cut-off von 500 U/ml ermittelten sie den Serumspiegel des präoperativen CA 125 der FIGO Stadien III/IV hinsichtlich der Tumordifferenzierung. In der statistischen Prüfung erhielten sie jedoch keinen signifikanten Unterschied der Markerhöhe in Abhängigkeit vom Grading, obwohl sie die gut und mäßig differenzierten Karzinome zusammenfassten und mit den schlecht differenzierten verglichen ($p<0,769$).

Präoperativer CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit vom postoperativem Resttumor

Es ergeben sich hochsignifikante Unterschiede in der Höhe der präoperativ bestimmten CA 125 Werte zwischen den drei Gruppen (R0, R1 und R2) mit $p = 0,002$.
Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Cooper BC et al., 2002. Sie zeigten einen signifikant verschiedenen CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit vom postoperativem Tumorrest auf ($p<0,001$). Dabei unterschieden sie in ihrem Kollektiv Patientinnen, die eine optimale Zytoreduktion erfuhren (<1 cm Resttumor) von denen, die nur suboptimal operiert werden konnten (>1cm Resttumor). Vergote I et al., 1992 stützen durch ihre Untersuchungen diese Aussage. Ebenso konnten Gonzalez A et al., 1997 einen signifikant verschiedenen präoperativen CA 125 Serumspiegel ($p=0,001$) zwischen den Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden, denen mit Tumorreste <2 cm, ≥2cm und bei denen nur eine Biopsie entnommen wurde, feststellen (cut-off: 35 U/ml). Dieses Ergebnis konnten jedoch Rossi CA et al., 2004 in ihrer Arbeit nicht nachvollziehen. Sie untersuchten die Höhe der präoperativen CA 125 Werte im FIGO Stadium III hinsichtlich der Operationsradikalität. Bei Verwendung eines cut-offs von 500 U/ml konnten sie mit Hilfe des Chi^2- Testes keine signifikante Beziehung der präoperativen Markerhöhe zwischen den beiden Gruppen der optimal operierten Patientinnen (Rest <1cm) und denen mit nur suboptimalem Operationsergebnis (Rest >1cm; $p=0,89$) ermitteln.

Jacobs I et al., 1989 berichteten, das bei 90 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom der präoperativ bestimmte CA 125 Wert über dem Serumwert von 35 U/ml liege. Im Gegensatz dazu zeigen weniger als 50 % der Patientinnen im Stadium FIGO I präoperative CA 125 Messungen Werte über 35 U/ml. So liegt die Vermutung nahe, dass die Höhe des präoperativ bestimmten CA 125 die Tumormasse widerspiegelt und damit das FIGO-Stadium bestimmt (Welander CE, 1992; Tholander B et al., 1990; Makar AP et al., 1992).
Falls der Grad der präoperativen CA 125 Erhöhung abhängig von der Tumormasse ist und die Möglichkeit ein optimales Operationsergebnis zu erreichen, neben anderen Faktoren, ebenfalls von der Tumormasse abhängt (Hoskins WJ et al., 1992), so kommt die Frage auf, ob es einen Schwellenwert des präoperativen CA 125 gäbe, ab dem kein optimales Operationsergebnis bei fortgeschrittenem Krebsleiden mehr erreicht werden kann. Mit dieser Thematik beschäftigten sich Chi DS et al., 2000, in Anbetracht der Tatsache, dass kein Überlebensvorteil für die Patientinnen aufgezeigt werden konnte, bei denen nur ein Tumordebulking durchgeführt wurde (Hoskins WT et al., 1994). Ein Parameter, der bereits bei Diagnosestellung verfügbar ist und das Operationsergebnis vorhersagen könnte, ermöglichte es, Patientinnen zu identifizieren, die von der geplanten Primäroperation nicht profitieren würden. Bei ihnen könnte man dann von der Standard Abfolge Operation und Chemotherapie (Vergote I et al., 1998; Schwartz PE et al., 1999) abweichen. In spezialisierten Zentren kann bei 70%-80% der Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen eine optimale Reduktion der Tumormasse (R<1cm) erreicht werden (Manual Malige Ovarialtumoren, 2007). Nach der Festlegung des günstigsten cut-offs (500 U/ml) für die präoperativ bestimmten CA 125 Werte ermittelten Chi et al., 2000 eine Sensitivität von 78 % und Spezifität von 73 % (positiver Vorhersagewert: 78 %, negativer Vorhersagewert: 73 %). Unter Verwendung dieses Serumwertes konnten sie mit oben genannter Sensitivität ein optimales Operationsergebnis (Rest ≤1cm) vorhersagen. Jedoch erbrachte dieses Ergebnis in Kombination mit den Resultaten der Untersuchung von Nelson BE et al., 1993 keinen Vorteil. Sie werteten präoperative CT Bilder anhand von bestimmten Kriterien aus und konnten bei 12 von 18 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom richtig nur ein suboptimales Operationsergebnis (Rest >2cm) vorhersagen bei einem positiven Vorhersagewert von 67 %.

Präoperativer CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit von der Aszitesmenge

Das Kollektiv wurde nach der Aszitesmenge bei der Primäroperation in zwei Gruppen eingeteilt. Bei 16 Patientinnen (40 %) war kein Aszites vorhanden. Bei 24 Patientinnen (60 %) konnte bei der Operation Aszites nachgewiesen werden; beide Gruppen wurden wieder ihren präoperativ bestimmten CA 125 Werten entsprechend zwei Gruppen zugeordnet. Der cut-off wurde bei 65 U/ml gesetzt. Es ergibt sich bei der statistischen Prüfung der unterschiedlichen Markerhöhe beider Gruppen ein starker Trend mit p=0,051. Sehr wahrscheinlich lassen sich mit höheren Fallzahlen deutlichere Signifikanzen erkennen.
Cooper et al., 2002 teilten ihr Kollektiv nach der Aszitesmenge während der Primäroperation in zwei Gruppen ein. Die erste Gruppe bildeten 34 Patientinnen (23,9 %) ohne Aszites. Die zweite Gruppe bestand aus 108 Patientinnen (76,1 %). Sie konnten anhand größerer Fallzahlen signifikante Unterschiede (p<0,001) der präoperativen CA 125 Expression zwischen den beiden Gruppen ermitteln.

Präoperativer CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Es wurden signifikante Unterschiede (p=0,017) der präoperativen Biomarkerhöhe von CA 125 in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus ermittelt. Dieser signifikante Zusammenhang der präoperativen Serumspiegel des Markers CA 125 und des Lymphknotenstatus wird an dieser Stelle erstmals beschrieben.

Präoperativer CA 125 Serumspiegel in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

Es wurde keine signifikante Beeinflussung (p=0,601) der Höhe des Tumormarkers CA 125 durch eine Fernmetastasierung beobachtet. Diese Thematik ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden.
Diese Studie demonstriert einen signifikanten Zusammenhang des präoperativen CA 125 Serumspiegels von dem Tumorstadium nach FIGO, der histologischen Differenzierung, dem postoperativem Resttumor und vom Lymphknotenstatus. Die Abhängigkeit der präoperativen Markerhöhe von dem Vorhandensein und der Menge des Aszites lässt mit p= 0,051 einen starken Trend erkennen. Keine signifikante Beziehung konnte zwischen dem präoperativen CA 125 Werten und dem Differenzierungsgrad sowie der Fernmetastasierung ermittelt werden.

6. Zusammenfassung

Obwohl der Tumormarker CA 125 schon über 20 Jahre in klinischem Gebrauch ist, herrscht über die prognostische Bedeutung der präoperativ bestimmten CA 125 Werte kein Konsens. Nach wie vor liegen nur sehr wenige Untersuchungen zur prognostischen Relevanz des präoperativ bestimmten Tumormarkers CA 125 mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Außerdem sind Prognosefaktoren häufig nur an Kollektiven einzelner FIGO-Stadien geprüft worden und somit nur auf diese anwendbar. Aufgrund der kontroversen Meinungen in der Literatur zum Stellenwert der präoperativen CA 125 Werte soll diese Arbeit dazu betragen, eine Klärung dieser Problematik herbeizuführen. Intention dieser Studie ist außerdem die Prüfung des prognostischen Wertes des Tumormarkers CA 72-4 und die Bewertung eines eventuellen Vorteils einer kombinierten Markerbestimmung hinsichtlich der Prognose des Ovarialkarzinoms. Die mangelnde Sensitivität des Markers CA 125 in frühen FIGO-Stadien und bei der muzinösen Tumordifferenzierung, sowie die mangelnde Spezifität limitieren seinen klinischen Einsatz. Durch die Bestimmung weiterer Tumormarker als Ergänzung zum traditionellen Marker CA 125 könnten diese Defizite ausgeglichen und auf diese Weise seine Anwendung erweitert werden.
Grundlage der vorliegenden Untersuchung sind die Krankenakten von 212 Patientinnen, die mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms im Klinikum Großhadern München im Zeitraum von 1988-2001 therapiert wurden. Voraussetzung für den Einschluss in diese Arbeit war die präoperative Bestimmung des Tumormarkers CA 72-4 und des Markers CA 125. In dieser retrospektiven Untersuchung wurde die prognostische Relevanz etablierter und neuer tumorbiologischer Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms der FIGO-Stadien I-IV geprüft. Durch die Analyse von Korrelationskoeffizienten konnten Beziehungen der etablierten zu neuen Prognosefaktoren z.B. Aszites und der Tumormarker CA 125 und CA 72-4 zu anderen Faktoren aufgezeigt werden. Anschließend erfolgte die Untersuchung auf Unabhängigkeit der ermittelten prognostischen Faktoren in multivariater Analyse. Des weiteren wurde das Serumspiegel der Biomarker CA 125 und CA 72-4 in Abhängigkeit von FIGO-Stadium, Histologie, Tumordifferenzierung, Resttumor, Aszites, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung untersucht. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen und des Log-Rank Testes können das Tumorstadium nach FIGO, der Differenzierungsgrad und der postoperativ verbliebene Resttumor als wichtige etablierte Prognosefaktoren aufgezeigt werden. Außerdem kann anhand dieses Kollektivs die prognostische Relevanz der Tumormarker CA 125 und CA 72-4 sowohl hinsichtlich der rezidivfreien Zeit, als auch hinsichtlich der Überlebenszeit gezeigt werden. Durch Ermittelung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho und Kendall-Tau-b können Beziehungen zwischen dem FIGO-Stadium und dem Tumormarker CA 125, dem postoperativ verbliebenen Tumorrest und dem Differenzierungsgrad aufgezeigt werden. Der postoperative Resttumor korreliert mit den Parametern Tumorstadium nach FIGO, Grading, Aszites und den Tumormarkern CA 125 und CA 72-4 signifikant. Der intraoperativ festgestellte Aszites korreliert einzig hochsignifikant ($p<0,001$) mit dem Resttumor; eine starke Beziehung ($p=0,06$) lässt sich auch zum präoperativ bestimmten CA 125 nachweisen. Das Tumorstadium nach FIGO, der postoperativ verbliebene Resttumor und die beiden Tumormarker CA 72-4 und CA 125 korrelieren signifikant mit der Tumordifferenzierung. Diese Untersuchung demonstriert weiterhin die gegenseitige Abhängigkeit des CA 125 Serumspiegels vom Tumorstadium nach FIGO, der histologischen Differenzierung, vom postoperativen Resttumor und vom Lymphknotenstatus. Hinsichtlich der Markerexpression in Abhängigkeit vom Aszites ist mit $p=0,051$ ein starker Trend zu verzeichnen. Erstmals konnte in dieser Untersuchung ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der CA 125 Freisetzung und dem Lymphknotenstatus aufgezeigt werden. Weiterhin wird die Einflussnahme der Fernmetastasierung auf die CA 125 Markerexpression in dieser Arbeit erstmals untersucht.

Zudem wird in dieser Studie zum ersten Mal die Abhängigkeit der Höhe der CA 72-4 Freisetzung vom Lymphknotenstatus, von einer stattgehabten Fernmetastasierung und vom Vorhandensein von Aszites untersucht.
Keiner der untersuchten Parameter FIGO Stadium, histologische Differenzierung, postoperativer Resttumor, Differenzierungsgrad, Aszites, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung nahmen signifikant Einfluss auf den CA 72-4 Serumspiegel. In der vorliegenden Untersuchung konnte im Einklang mit der Literatur der postoperative Resttumor als unabhängiger Prognosefaktor nachgewiesen werden.

Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren (Zuckschwerdt 2007)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. State of the Art 2006 Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (Zuckschwerdt)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. State of the Art 2007 Die Rolle der Lymphadenektomie (LNE) bei der Operation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO IIB-IV

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson Hjohannsson O, Borg A et al. (2003) Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 72:1117-1130

Baak JPA, Chan KK, Stolk JG, Keneman P: Prognostic factors in borderline and invasive ovarian tumours of the common epithelial type. Path Res Pract 1987 Dec;182(6):755-774

Balbi GC, Musone R, Menditto A, Balbi F, Corcioni C, Calabria G, Maciariello C, Balbi C Women with a pelvic mass: indicators of malignancy Eur J Gynaecol Oncol. 2001;22 (6):459-62

Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, Jaques S, Malone J, Munkarah AR. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. Am J Obstet Gynecol 189:1120-1127 (2003)

Bast Jr RC, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. Int J Biol Markers 1998;13:179-87

Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian cancer J Clin Invest 1981 Nov;68(5):1331-1337

Bast RC Jr, Klug TL, John ES, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths T, Parker L, Zurawski VR, Knapp RC A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med. 1983 Oct 13;309 (15):883-7

Bast RC, Siegal FP, Runowicz C, Klug TL, Zurawski VR, Schönholz D, Cohen CJ, Knapp RC : Elevation of CA 125 prior to a diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1985 Sept;22 (1):115-20

Beckmann MW, Timmermann D: Gibt es ein Populations- und Risikogruppenscreening für das Ovarialkarzinom? Gynäkologe 1997;30:85-91

Beckmann MW, Mohrmann T, Niederacher D: Wirkungsmechanismen von Steroidhormonen und Steroidhormonantagonisten und ihre Bedeutung für die Tumorkarzinogense. Gynäkologe 1997;30:617-623

Benedetti-Panici P, Landoni F, Scarabelli C, Winter R, Maggioni A, Ackermann S, Favalli G, Monaghan JM, Grassi R, Greggi S, Amoroso M, Giannarelli D, Torri V, Mangioni C, Hacker N (1999) Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy (SAPL) vs resection of any bulky nodes (RBN) only for optimally debulked advanced ovarian cancer (AOC): preliminary report from an international randomized trial. Seventh Biennal Meeting of the International Gynecologic Cancer Society September 26-30, Rome, Italy. Int J Gynecol Cancer 9 (suppl 1): A 132 und persönliche Mitteilung

Benedetti-Panici P, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Manci N, Scambia G, Dell Ànna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C (2005) Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 97: 560-566

Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, Dressman HK, West M, Nevins JR, Marks JR. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:910-25

Bertelsen K: Tumor reduction surgery and long- term survival an advanced ovarian cancer: a DACOVA study. Gynecol Oncol 1990 Aug;38(2):203-209

Bichel P & Jacobsen A: A new histologic grading index in ovarian carcinoma. Int J Gynecol Pathol 1989;8(2):147-155

Boente MP, Yeh K, Hogan WM, Ozol RF: Current status of staging laparatomy and ovarian cancer. Cancer Treat Res 1996;82:337-357

Bonfrer JMG, Korse CM, Verstraeten RA, van Kamp GJ, Hart AAM, Kenemans P: Clinical evaluation of the Byk LIA-mat CA125 II assay:discussion of a reference value. Clin Chem.1997 Mar;43(3):491-7

Bramwell ME, Bhavanandan VP, Wiseman G, Harris H : Structure and function of the CA antigen. Br J Cancer 1983;48:177-183

Brinkhuis M, Meijer GA, Baak JPA: An evaluation of prognostic factors in advanced ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995 Dec;63(2):115-124

Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL Obstet Gynecol. 2004 Jun;103(6):1194-203

Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. Gynecol Oncol 2007, 104;480-490

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ (2002) Survival effects of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 20:1248-1259

Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long- term results and prognostic factors in patients with ovarian cancer. Gynecol Oncol 2000;78:21-7

Brustmann H. Vascular endothelial growth factor expression in serous ovarian carcinoma: relationship with topoisomerase II alpha and prognosis. Gynecol Oncol 2004; 95:16-22

Buller RE, Vasilev S, Di Saia PJ. CA 125 kinetics: A costeffective clinical tool to evaluate clinical trial outcomes in the 1990s. Ann J Obstet Gynecol 1996;174:1241-54

Burger RA, Sill MW, Monk BJ et al. (2005) Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Proc Am Soc ClincOncolc23: Abstract 5009

Burges A, Harbeck N, Janni W, Schmalfeldt B, Neumaier-Wagner P, Kümper C, Diedrich F, Bastert G Molekularbiologische Therapieansätze, Manual Maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik , Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt 8. Auflage 2007

Burges A, Wimberger P, Gorbounova VA, Sommer H, Schmalfeldt B, Pfister J, Ströhlein M, Lichtnitzer MR, Makason AN, Kimmig R (2003) Phase I study for treatment of ovarian cancer patients with symptomatic ascites using the trifunctional specific antibody removabR (anti-CD3 x anti-EpCAM). Eur J Cancer 1:17

But I, Gorisek B Preoperative Value of CA 125 as a Reflection of Tumor Grade in Epithelial ovarian Cancer Gynecol Oncol 1996 Nov 63(2):166-172

Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD Ovarian cancer antigen CA 125: a prospective clinical assessment of ist role as a tumor marker Br J Cancer 1984 50:765-769

Cannistra SA, Matulonis U, Penson R, Wenham R, Armstong D, Burger RA, Mackey H, Douglas J, Hambleton J, Mc Guire W (2006) Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistent ovarian cancer. J Clin Oncol 24 (Suppl), 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I: abstract 5006

Cervantes A, Chirivella I, Sastre JM, Marugan M, Torres JV, Lluch A, Garcia-Conde J: Prognostic factors in advanced ovarian cancer (AOC). A retrospective analysis of a single institution (abstract ≠ 1400). Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:363a

Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ
Stages III and IV Invasive Epithelial ovarian Carcinoma in Younger versus older women: What prognostic factors are important? Am College of obstet and Gynecol, Vol.101, No 1, July 2003

Chenard-Neu MP, Bellocq JP, Maier A, Batzenschlager A: Malignent mesothelioma of the pleura.Analysis of immunohistochemical aspects. Ann Pathol 1990;10: 20-27

Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma Gynecol Oncol 2001;82: 532-537

Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ The ability of preoperative serum CA 125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma Gynecol Oncol 77, 227-231 (2000)

Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. Br J Cancer 2001;85:944-52

Colakovic S, Lukic V, Mitrovic L, Jelic S, Susnjar S, Marinkovic J Prognostic value of CA 125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer. Int J Biol Mark 2000 Apr-Jun; 15(2):147-52

Colombo N, Guthrie D et al (2003) International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:125-132

Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosksy JI, Anderson B, Buller RE Preoperative CA 125 Levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer Obstet Gynecol. 2002 Jul; 100(1):59-64

Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB (2005) Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. J Clin Oncol 23:8802-8811

Crawford SM, Peace J. Does the nadir CA 125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? Ann Oncol 2005; 16:47-50

Creasman WT & DiSaia PJ, Screening in ovarian cancer. Am J Obstst Gynecol 1991 Jul;165(1):7-10

Curtin JP, Malik R, Venkatraman Es, Barakat RR Hoskins WJ, Stage IV ovarian cancer: Impact of surgical debulking. Gynecol Oncol 1997 Jan;64(1):9-12

Davis HM, Zurawski VR, Bast RC Jr, Klug TL Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res 1986 Dec;46 (12 Pt 1): 6143-6148

Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K, Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990 Febr 75 (2); 263-273

Demeter A, Varkonyi T, Csapo Z, Szantho A, Olah J, Papp Z Assessment of prognostic factors in common ovarian tumors of varying malignancy Magy Onkol.2004;48(3):259-65. Epub 2004 Nov 1.

Devine PL, Mc Guckin MA, Quin RJ, Ward BG Predictive value of the combination of serum markers, CA 125, CASA and TPS in ovarian cancer Int J Gynecol Cancer. 1995 May;5(3): 170-178

Du Bois A, Luck HJ, Meier W et al. (2003) A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 95:1320-1329

Du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer-a new standard of care? Ann Oncol 1999;10 Suppl 1: 35-41

Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, Bowtell D, Brady M, Casado A, Cervantes A, Eisenhauer E, Friedlaender M, Fujiwara K, Grenman S, Guastalla JP, Harper P, Hogberg T, Kaye S, Kitchener H, Kristensen G, Mannel R, Meier W, Miller B, Neijt JP, Oza A, Ozols R, Parmar M, Pecorelli S, Pfisterer J, Poveda A, Stuart G, Trimble E, Vasey P, Vergote I, Verheijen R, Wagner U. 2004 Consensus Statements on the Management of Ovarain Cancer-Final Document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). Ann Oncol 2005;16 (Suppl 8):viii7-viii12

Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. Cancer 1999;85:2623-9

Einhorn N, Knapp RC, Bast RC, Zurawski jr., VR :CA 125 assay used in conjunction with CA 15-3 and TAG-72 assay for discrimination between malignant and non-malignant disease of the ovary. Acta Oncol 1989;28(5):655-657

Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer: Obstet Gynecol 1992 Jul;80(1):14-8

Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M: Predictors of response to subsequent chemotherapy on platin pretreated ovarian cancer. Ann Oncol 1997 Oct;8(10):963-968

Eisenhauer EA, Gore M, Neijt JP. Ovarian cancer: Should we be managing patients with good and bad prognostic factors in the same manner? Ann Oncol 1999;10 Suppl 1:9-15

Eisenkop SM, Friedmann RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol 1998;69:103-8

Elit L, Fyles A, Chambers A, Fung Kee Fung M, Convens A and member of the Gynecology Cancer Disease site Group. Adjuvant care for stage I ovarian cancer; Practice guideline Report 2004;#4-13. www.cancercare.on.ca/access_PEBC.htm

Fayed ST, Ahmad SM, Kassim SK, Khalifa A: The value of CA 125 and CA 72-4 in management of patients with epithelial ovarian cancer. Dis Markers 1998 Nov; 14(3): 155-60

Fayers PM, Rustin G, Wood R, Nelstrop A, Leonard RCF, Wilkinson P, Cruickshank D, Mc Allister EJ, Redman CWE, Parker D, Scott IV, Slevin ML, Roulston JE (1993) The prognostic value of serum CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the Medical Research Council Working Party on Gynaecological Cancer. Int J Gynecol Cancer 3:285-292

Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Malanino G, Facchini V, et al. The concomitant dtermination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. Gynecol Oncol 1992;44:155-60

Fisken J, Leonard RC, Stewart M, Beattie GJ, Sturgeon C, Aspinall L, Roulston JE The prognostic value of early CA 125 serum assay in epithelial ovarian carcinoma.

Br Cancer.1993 Jul;68(1): 140-5

Fleuren GJ, Nap M, Aaders JG, Trimbus B, De Bruijn HWA Explanation of the limites correlation between tumor Ca 125 content and serum CA 125 antigen levels in patients with ovarian tumors Cancer 1987 Nov 15;60 (10): 2437-2442

Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis- dependent? J Natl Cancer Inst 1990 Jan 3;82(1):4-6

Friedlander ML Prognostic factors in ovarian cancer Semin Oncol 1998 Jun;25(3):305-14

Fukatsu T, Nakashima N, Takeuchi J Diagnosis of ovarian tumor by measuring tumor markers Rinsho Byori. 1992 Feb; 40(2):133-8

Fures R, Bukovic D, Hodek B, Klaric B, Herman R, Grubisic G Preoperative tumor marker CA 125 levels in relation to epithelial ovarian cancer stage Coll Antropol 1999 Jun;23(1):189-94

Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer Biomed Pharmacother 2004 Jan;58(1):24-38

Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Negri S, Cristofani R, Genazzani AR The predictive and prognostic value of serum Ca 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma gynecol Oncol 93 (2004)131-136

Gadducci A, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E, Bergamino T, et al. Serum half-life CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. Gynecol Oncol 1995;58:42-7

Gargano G, Catino A,Correale M, Lorusso V, Abbate I, Izzi G, Cramarossa A, Picciariello M, Paradiso A, De Leonardis A, et al. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer. Eur J Gynecol Oncol 1992;13 (1 Suppl): 45-55

Gero EJ, Colcher D, Ferroni O et al., CA 72-4 radioimmunoassay for the detection of TAG-72 carcinoma associated antigen in serum of patients. Jpn J Clin Oncol 1989; 19: 242-8

Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM, Wiemann MC, Geisler HE Relationship of preoperative serum CA 125 to survival in epithelial ovarian carcinoma J Reprod Med 1996;41:140-2

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI) (2006) Krebs in Deutschland-Häufigkeiten und Trends, 5.überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. http://www.rki.de

Goff BA, de la Cuesta RS, Muntz HG, Fleischhacker P, Ek M, Rice LW, Nikrui N, Tamimi HK, Cain JM, Greer BE, Fuller AF Jr: Clear cell carcinoma of the ovary: A distinct histological type with poor prognosis and resistance to platinum- based chemotherapy in stage III disease.Gynecol Oncol 1996, 60:412-417

Gonzalez A, Vizoso F, Allende MT, Sanchez MT, Balibrea JL, Ruibal A. Preoperative CEA and TAG-72 serum levels as prognostic indicators in resectable gastric carcinoma. Int J Biol Markers 1996; 11:165-71

Gonzalez A, Vizoso F, Vazquez J, Ruibal A, Balibrea JL Clinical significance of preoperative serum levels of CA 125 and TAG- 72 in ovarian carcinoma. Int J Biol Markers.1997 Jul-Sep; 12 (3): 112-7

Griffith CT Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 1975;42:101-104

Griffiths CT, Parker LM, Lee S, Finkler NJ (2002) The effects of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long-term-results. Int J Gynecol Cancer12 :323-331

Guadagni F, Marth C, Zeimet AG et al., Evaluation of tumor-associated glycoprotein 72 (TAG 72) as a serum marker in patients with gynecologic diseases. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1183-91

Hacker NF, Wain GV, Trimbus JM. Management and Outcome of stage 3 epithelial ovarian cancer.In: Sharp F, Mason WP,Creasman W, editors.Volume 1: Ovarian Cancer. New York Chapman and Hall Medical; 1992

Harter P et al. Int J Gynecol Cancer 2007 (ePub)

Hasenburg A, Tong XW, Fischer DC, Rojas-Matinez A, Nyberg-Hoffmann C, Kaplan AL, Kaufmann RH, Ramzy I, Aguilar-Cordova E, Kieback DG (2001) Adenovirus-mediated thymidine kinase gene therapy in combination with Topotecan for patients with reccurrent ovarian cancer:2.5-year-follow-up. Gynecol Oncol 83:549-554

Haslholzner U, Baumgartner L, Stieber P et al. Clinical significance of the tumor markers CA 125 II and CA 72-4in ovarian carcinoma. Int J Cancer 1996;69: 29-334

Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbettter JA, Schummer M, Mc Intosh M, Drescher C, Urban N, Hellstrom KE (2003) The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res 63:3695-3700

Hess V, A `Hern RP, Gore R. UK relative platinum-resistance of mucinous carcinoma of the ovary. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22 (abstr 1796):447

Hiramatsu H, Kataoka Y, Kudoh K, Ishii K, Yamamoto K, Kita T, Tode T, Kikuchi Y, Nagata I: Prognosis of patients with primary epithelial ovarian carcinoma who were not successfully cytoreduced. Oncol Rep 1997;4:107-110

Hogberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993;48:38-49

Hogdall CK, Norgaard-Pedersen B, Mogensen O The prognostic value of pre-operative serum tetranectin, CA-125 and a combined index in women with primary ovarian cancer. Anticancer Res. 2002 May-Jun;22(3):1765-8

Horn LC, Fricke K, Krugmann J Histologic classifikation and morphologic prognostic factors in malignant ovarian tumors Zentralbl Gynakol. 1995; 117(7):335-45

Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA: The influence of cytoreductive surgery on recurrence- free interval and survival in small- volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1992 Nov;47(2):159-166

Hoskins WT, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 170:974-980, 1994

Hoskins WT & Rubin SC Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. Semin Oncol 18(3), 213-221 1991

International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm (EORTC-ACTION). *International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst* 2003 Jan 15; 95:105-12.

Jacobs I &Bast RC Jr: The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Human Reprod 1989;4(1):1-12

Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. Am J Surg 1995; 169: 595-9

Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: Referral to a miltdisciplinary team matters. Br J Cancer 1994;70:363-70

Juretzka M, Barakat R, Chi DS, Iasonos A, Dupont J, Abu-Rustum NR, Poynor EA, Aghajanian C, Spriggs D, Hensley ML, Sabbatini P CA 125 level as a predictor of Progression-Free and overall survival in ovarian cancer Patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy .Gynecol Oncol 104 (2007) 176- 180

Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RB, Colvin RB: Tissue distribution of a coelomicepithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. Int J Gyn. Path 1983; 2: 275- 285

Kerbrat P, Lhomme C, Fervers B, Guastalla JP, Thomas L, Tournemaine N et al. Ovarian cancer. Br J Cancer 2001;84 (Suppl 2):18-23

Kikkawa F, Ishikawa H, Tamakoshi K, Suganuma N, Mizuno K, Kawai M, Arii Y, Tamakoshi A, Kuzuya K, Tomoda Y: Prognostic evaluation of lymphonodectomy for epithelial ovarian cancer. J Surg Oncol 1995 Dec;60(4): 227-231

Kim HS, Park N-H, Chung HH, Kim JW, Song Y-S, Kang S-B

Serum CA-125 Level after 6 Cycles of Primary Adjuvant Chemotherapy Is a Useful Prognostic Factor for Complete Responders`Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer

Kobayashi H The clinical usefulness of serum CA 72-4 analysis in patients with ovarian cancer Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1989; 41(5) 585-9

Köhler G, Milstein C Continous cultures of fused cells secreting antibody of predifined specifity Nature 1975 Aug 7;256:495-7

Köhler U, Adam C, Kühndel K: Therapieergebnisse bei Ovarialkarzinomen im Stadium III (FIGO) an der Universitäts-Frauenklinik Leipzig von 1976-1982 und 1985-1991. Zentralblb Gynäkolm120, 113-120, 1998

Kokocinska D, Worwag J, Tomala J, Dzieciuchowicz L, Nowak S, Kusmierski S Usefulness of determining tumor markers CEA, CA 125 and CA 72-4 in blood serum of patients with ovarian carcinoma Ginekol Pol. 1994 Sept;65(9): 495-501

Krag KJ, Canellos GP, Griffiths CT, Knapp RC, Parker LM, Welch WR, Klatt M, Andersen J: Predictive factors for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer Gynecol Oncol 34:88-93, 1989

Kristensen GB, Trope C. Epithelial ovarian carcinoma . Lancet 1997 Jan 11;349(9045):113-7

Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, Tode T, Takano M, Hirata J, Mano Y, Yamamoto K, Nagata I Preoperative Determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma Gynecol Obstet Invest 1999;47:52-57

Kuhn W, Jänicke F, Pache L, Hölscher M, Schattemann G, Schmalfeldt B, Anderl H, Schüle G, Dettmar P, Siewert JR, Graeff H (1993) Entwicklungen in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO III. Geburtsh Frauenheilk 53: 293-302

Kuschel B, Hauenstein E, Kiechle M, Meindl A (2006) Heriditary Breast and Ovarian Cancer-Current Clinical Guidelines in Germany. Breast Care 1: 8-14

Lahousen M: Ovarian carcinoma- The way ahead. Onkologie 1994;17, 134-140

Lorigan PC, Crosby T, Coleman RE: Current drug treatment guidelines for epithelial ovarian cancer. Drugs 51, 571-584, 1996

Lund B, Thomsen HK, Olsen J.Reproducibility of histopathological evaluation in epithelial ovarian carcinoma. Clin Implications APMIS 1991 Apr;99(4):353-8

Maggino T, Gadduci A Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer; an overview. Eur J Gynecol Oncol 2000;21(1):64-69

Makar AP, Baekelandt M, Trope C, Kristensen G The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer Gynecol Oncol 1995; 56,175-180

Makar A, Kristensen GB, Kaern J. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: New aspects and multivariate analysis Obstet Gynecol 1992 79;1002-1010

Manual Maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Zuckschwerdt, 2007

Markmann M. A proposal to use CA- 125 to evaluate activity of new antineoplastic agents in ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993; 51:297-298

Markmann M, Liu PY, Rothenberg ML, Monk BJ, Brady M, Alberts DS Pretreatment CA 125 and Risk of Relapse in Advanced Ovarian Cancer J Clin Oncol 24:1454-1458 2006

Marsoni S, Torri V, Valsecchi MG, Belloni C, Bianchi U, Bolis G, Bonazzi C, Clombo N, Epis A, Favalli G, Gambino A, Landoni F, Maggi R, Pecorelli S, Presti S, Vassena L, Zanaboni F, Mangioni C (GICOG): Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 62, 444-450, 1990

Mayr D, Diebold J Grading of ovarian carcinomas. Int J Gynecol Pathol 2000 Oct; 19(4):348-353

Mc Guckin MA, Layton GT, Bailey MJ, Hurst T, Khoo SK, Ward BG Evaluaion of two new assays for tumor- associated antigens, CASA and OSA, found in the serum of patients with epithelial ovarian carcinoma- comparison with CA125 Gynecol Oncol. 1990 May;37(2):165-71

Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M: (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 334: 1-6

Meier W, Baumgartner L, Stieber P, Hasholzner U, Fateh- Moghadam A CA 125 Based Diagnosis and Therapy in Recurrent Ovarian cancer. Anticancer Res 1997 Jul-Aug;17(4B):3019-3020

Meier W, Baumgartner L, Stieber P, Hasholzner U, Fateh- Moghadam A Significance of tumor marker determinations in the primary therapy of ovarian cancer. Anticancer Res 1997, Jul-Aug;17(4B): 2949-52

Meier W, Stieber P, Fateh- Moghadam A, Eiermann W, Hepp H Prognostic significance of the CA 125 half-life for the further outcome of ovarian cancer Geburtsh Frauenh 1992 Sep;52(9):526-32

Meier W: Sinnvoller Einsatz der Tumormarker beim Ovarialkarzinom Der Gynäkologe 1997 30: 133- 140 Springer Verlag

Menon U& Jacobs IJ Recent Developments in ovarian cancer screening. Curr Opin Obstst Gynecol 2000 Febr;12(1):39-42

Meta-analysis Group (2000) Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Cochrane Database Syst Rev 2: CD 001418

Meyer T & Rustin GJS : Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. Br J of Cancer 2000 82 (9), 1535-1538

Michel G, De Iaco P, El- Hassan MJ, Lobreglio R, Lhomme C, Rey A, Duvillard P: Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 1997; 18, 9-15

Möbius V, Kreienberg R, Crombach G et al. Evaluation of CA 125 as a prognostic and predictive factor in ovarian cancer. J Tumor Marker Oncol 1988 3: 251-8

Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. Am J Obstest Gynecol 191:733-740 (2004).

Morgan RJ, Copeland L, Gershenson D, Locker G, McIntosh D, Ozols RF et al. NCCN Ovarian Cancer Practise Guidelines. Oncology (Huntingt) 1996;10:293-310

Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, Alvarez RD Kucera PR, Small JM. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2000; 18:106-15

Munkarah AV, Hallum AV, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN et al., Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997 Jan;64(1):13-17

Münstedt K, Hering K, v. Prittwitz J, Zygmunt M, Franke F, Vahrson H: Verletzungen des Therapieplans und des Chemotherapieprotokolls beim Ovarialkarzinom – Gründe und Konsequenzen. Zentral Gynäkol 120, 540-545, 1998

Münstedt K, von Georgi R, Misselwitz B, Zygmunt M, Stillger R, Kunzel W. Centralizing surgery for gynecologic oncology- a strategy assuring better quality treatment? Gynecol Oncol 2003;89:4-8

Nagele F, Kurz P, Speiser N, Vavra N, Sevelda P CA 125 als Prognosefaktor für das Überleben bei Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinomen des FIGO- Stadium I – preliminäre Ergebnisse Geburtsh. u. Frauenheilk. 1996 56; 79-82

National Cancer Institute (2001) Genetic testing for cancer risk; PDQ Detection & Prevention. Health Professionals http: cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/scr…/Genetic testing for cancer risk Physician.htm

Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg MEL, van Oosterom AT, Willemse PHB, Vermorken JB, van Lindert ACM, Heintz APM, Aartsen E, van Lent M, Trimbos JB, de Meijer AJ. Long-term survival in ovarian cancer. Eur J Cancer 1991;27:1367-72

Nelson BE, Rosenfeld AT, Schwartz PE: Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. J Clin

Oncol 1993 11:166-172

Nguyen HN, Avarette HE, Hoskins W., Sevin BU, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma.IV.Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstretics staging system. Cancer 1993 Nov 15;72(10):3007-11

Niloff JM, Knapp RC, Schaetzl E, Reynolds C, Bast RC: CA 125 levels in obstretics and gynecologic patients. Obstet Gynecol 1984 Nov;64(5):703-7

Nyvang GB, Mogensen O, Bichel P, Jacobsen A Combinated prognostic importance of CA 125, histopathologic grade and DNA-index in advanced ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2000;21(6):569-72

Ohuchi N, Gero E, Mori S, Akimoto M, Matoba N, Nishihira T, Hirayama K, Colcher D, Schlom J: Clinical evaluation of CA 72-4 immunoadiometric assay for serum TAG- 72 antigen in patients with carcinoma. J. of Tumor Mark Oncol. 5(1), (1990) 1-10

Omura GA, Blessing JA, Ehrlich CE, Miller A, Yordan E, Creasman WT, Homesley HD. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1986; 57:1725-30

Omura GA, Brady MF, Homesley AD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. J Clin Oncol 1991; 1138-1150

Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y (1996) Assessment of metastasis to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. Cancer 78:803-808

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel compared with Cisplatin and Paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2003;21:3194-200

Ozols RF, Garvin J, Costa J, Simon RM, Young RC. Advanced ovarian cancer. Cancer 1980;45:572-81

Parker D, Bradley C, Bogle SM, Lay J, Masood M, Hancock AK, Naylor B, Price JJ Serum albumin and CA 125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer Br. J Obstet Gynecol 1994 Oct;101(10):888-93

Petignat P, Vajda D, Obrist R 15 years CA 125 antigen: usefulness and limits. Apropos of 3 clinical cases Schweiz Rundsch Med Prax. 1998 Nov 19; 87(47):1602-5

Pettersson F: Annual report on the results of treatment in gynecological cancer Vol.21 Stockholm, 1991

Pfleiderer A: Welche Vorteile ergeben sich aus der Lymphnodektomie beim Ovarialkarzinom? Gynäkologe 1997: 30, 98-101, Springer Verlag

Pickel H Prognostic factors in ovarian cancer. CME J Gynecol Oncol 1999 4:8-12

Porsberg CM, Sorensen JB, Lund BA The role of tumor marker CA 125 in the treatment of ovarian cancer Ugeskr Laeger. 1998 Febr 9; 160(7):995-1000

Prat A, Parera M, Peralta S, Perez-Benavente MA, Garcia A, Gil-Moreno A, Martinez-Palones JM, Roxana I, Baselga J, Del Campo JM Nadir CA 125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer. Ann of Oncol 19:327-331, 2008

Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallio H. The prognostic implication of ascites in advanced- stage ovarian cancer. Gynecol Oncol 1996; 61:109-12

Quentmeier A, Schlag P, Geisen HP, Schmidt- Gayk Evaluation of CA 125 as a tumor marker for gastric and colo-rectal cancer in comparision to CEA and CA 19-9 Eur J Surg Oncol 1987 Jun;13(3):197-201

Riedinger JM, Bonnetain F, Basuyau JP, Eche N, Larbre H, Dalifard I, Wafflart J, Ricolleau G, Pichon MF Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumour outcome. Ann of Oncol 18: 881-885, 2007

Robert-Koch-Institut (RKI): Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie: Dachdokumentation Krebs (2006) Interaktive Datenbankabfragen). http://www.rki.de

RKI (2000) Krebskrankheiten (Robert-Koch-Institut: http//www.rki.de, Berlin 2000)

Rosman M, Hayden CL, Thiel RP, Chambers JT, Kohorn EI, Chambers SK, Schwartz PE: Prognostic indicators for poor risk epithelial ovarian carcinoma. Cancer 74:1323-1328, 1994

Rosen B, Kwon J, Fung Kee Fung M, Gagliardi A et al. Systematic review of management options for women with a hereditary predisposition to ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;93(2):280-6

Rossi CA, Vagno GD, Cormio G, Cazzolla A, Stefanelli S, Dèlia E, Selvaggi L
A retrospective study of preoperative CA 125 levels in 82 patients with ovarian cancer Arch Gynecol Obstet 269:263-265, 2004

Rubin SC, Blackwood A, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, Boyd J: BRCA1, BRCA 2, and heriditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: Relationship to family history and implications for genetic testing. Am J Obstet Gynecol 178, 670-677, 1998

Russell P, Farnsworth A: Surgical pathology of the ovaries. Second Edition. New York, Edingburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo (Churchill Livingston), 1997

Rustin GJ, Gennings JN, Nelstrop AE, Covarrubias, Lambert HE, Bagshawew KD: Use of CA-125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. J Clin Oncol 7, 1667-1671, 1989

Rustin GJ, Nelstrop AE, Mc Clean P et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. J Clin Oncol 1996; 14:1545-1551

Rustin GJS, Nelstrop A, Stilwell J, Lambert HE: Savings obtained by CA 125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. Eur J Cancer 1992;28(1):79-82

Rustin GJS: The clinical value of tumour markers in the managment of ovarian cancer. Ann Clin Biochem 1996;33:284-289

Rustin GJ, van der Burg ME, Berek JS Advanced ovarian cancer. Tumour markers. Ann Oncol. 1993; 4 Suppl 4: 71-7

Santillan A, Garg R, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli II RL, Armstrong DK, Bristow RE Risk of Epithelial Ovarian Cancer Recurrence in Patients With Rising Serum CA-125 Leveles Within the Normal Range. J Clin Oncol 23:9338-9343, 2005

Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, De Piero G, Giorda G, Visentin MC, Carbone A Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2000 Jan 15;88(2): 289-397

Schildkraut JM, Halabi S, Bastos E, Marchbanks PA, Mc Donald JA, Berchuck A. Prognostic factors in early- onset epithelial ovarian cancer: a population- based study. Obstet Gynecol 2000; 95:119-27

Schmalfeldt B, Pfisterer J, and Lück H.-J. Frühes Ovarialkarzinom FIGOI-IIa: Prognose, Operation und adjuvante Therapie. Ovarialkarzinom-State of the Art 2005. (2005)

Schneider D, Halperin R, Halperin D Bukovsky I, Hadas E. Prediction of the survival of patients with advanced ovarian cancer according to a risk model based on a scoring system. Eur J Gynaec Oncol 1998;19:547-52

Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP: Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival.Gynecol Oncol 1999 Jan;72 (1):93-99

Scully RE, Young RH, Clement PB (1998) Atlas of Tumor Pathology: Tumors of ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. AFIP, Washington D.C.

Sehouli J, Akdogan Z, Heinze T, Könsgen D, Stengel D, Mustea A, Lichtenegger W Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the disrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. Anticancer Res. 2003 Mar-Apr, 23(2A):1115-8.

Sehouli J, Nugent A, Camara O, and Lichtenegger W: Neue Daten zum Ovarialkarzinom. Kognress der Anerican Society of Clinical Oncology (ASCO 2001): (10.10.2001) unter http://www.tzb.de/artikel/2001/10/10/asco2001#einleitung, Stand 10.11.2005

Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: Testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. Cancer 1998;82:893-901

Soper JT, Hunter VJ, Daly L, Tanner M, Creasman WT, Bast RC. Preoperative serum tumor-aasociated antigen levels in women with pelvic masses. Obstet Gynecol 1990 Febr;75(2): 249-54

Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC (1995) Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. Gynecol Oncol 56:345-352

Stieber P, Fateh- Moghadam A, Wädlich H, Nagel D, Lamerz R, Denecke H : CA 72-4 : A Tumor Marker for Stomach Cancer. In : Klapdor, R.: Recent Results in Tumor Diagnosis and Therapy, W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, San Francisco (1990)

Stieber P, Meier W, Bayerl B, Fateh- Moghadam A (1989) CA 125 und TAG 72 zur frühzeitigen Rezidiverkennung beim Ovarialkarzinom. In: Klapdor R (Hrsg) Neue Ergebnisse in der Tumordiagnostik und Therapie. Zuckschwerdt, München S. 58

Tavassoli FA, Devilee P (Eds) (2003) World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, pp 113-202

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000 Febr;92(3):205-216

Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. Cancer 1993; 71 (2 suppl):606-14

Thigpen T, Stuart G, du Bois A, Friedlander M, Fujiwara K, Guastalla JP, Kaye S, Kitchener H, Kristensen G, Mannel R, Meier W, Miller B, Poveda A, Provencher D, Stehman F, Vergote I; Gynecologic Cancer Inergroup; GOG;NCIC-CTG;AGO-OVAR;ANZ-GOG; JGOG;GINECO;SGCTG;MRC/NCRI;NSGO;RTOG;GEICO;EORTC. Clinical trials in ovarian carcinoma:requirements for standard approaches and regimens. Ann Oncol 2005;16 (Suppl 8):viii-viii19

Tholander B, Taube A, Lindgren A, Sjoberg O, Stendahl U, Tamsen L. Pretreatment serum levels of CA 125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptid antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: Influence of histological type, grade of differentation and clinical stage of disease. Gynecol Oncol 1990; 39:26-33

Thomas GM Radiotherapy in early ovarian cancer.Gynecol Oncol 1994;55:573-5799

Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer Obstet Gynecol 2003;101:885-891

Topalak O, Saygili U et al. Serum, pleural effusion, ascites and CA 125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignent diseases: a comparative study Gynecol Oncol 2002 Apr;85 (1):108-13

Tumorregister München (TRM) (2006) http://www.tumorregister-muenchen.de

Trimble EL, Wright J, Christian MC. Treatment of platinum restistant ovarian carcinoma. Expert Opin Pharmaacother 2001; 2:1299-306

Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:113-125

UICC (1997) TNM Classification of malignant tumors. Sobin LH, Wittekind Ch (eds).Wiley-Liss, New York

Van Dalen A, Favier J, Baumgartner L, Hasholzner U, de Bruijn H, Dobbler D, dombi VH, Fink D, Giai M, et al. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after chemotherapy in ovarian cancer patients. Anticancer Res 1999 Jul-Aug; 19 (4A): 2523-6

Van der Burg ME, Lammes FB, van Putten WL, Stoter G Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half- life of CA 125 during induction chemotherapy. Gynecol Oncol. 1988 Jul; 30(3):307-12

Van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S: The effects of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995;332:629-634

Venesmaa P, Lehtovirta P, Stenman UH, Leminen A, Forss M, Ylikorkala O Tumour-associated trypsin inhibitor (TATI): compariason with CA 125 as a preoperative prognostic indicator in advanced ovarian cancer Br J Cancer 1994 Dec;70(6):1188-90

Vergote IB, Börmer OP, Abeler VM Evaluation of serum CA125 levels in monitoring of ovarian cancer Am J Obstet Gynecol. 1987 Jul; 157(1): 88-92

Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelda P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmermann D, Vandewalle J, van Gramberen M, Trope CG Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive ovarian carcinoma. The Lancet 2001 Vol. 357: 176-182

Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P: Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. Gynecol Oncol 1998;71:431-436

Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, Aas M, Lindegaard MW, Kjorstad KE, Trope CG Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphor or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer.Cancer 1992;69: 741-749

Von Georgi R, Franke FE, Münstedt K. Influence of surgery and postoperative therapy and tumor characteristics on patients prognosis in advanced ovarian carcinomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;111:189-96

Von Schlippe& Rustin GJ Circulating tumour markers in ovarian tumours. Forum (Genova). 2000 Oct-Dec; 10(4): 383-92

Wagner U, Kohler S, Reimartz S et al. (2001) Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrens with monoclonal anti-idiotype antibody ACA 125. Clin Cancer Res 7:1154-1162

Warwick J, Kehoe S, Earl H, Luesley D, Redman C, Chan KK Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials Br. J Cancer 1995 Dec;72(6):1513-7

Webb A, Scott Mackie P, Cunningham D, Norman A, Andreyev J, O`BrienM, Bensted J: The prognostic value of serum and immunhistochemical tumour markers in advanced gastric cancer. Eur J Cancer 1996;32A, 63-68

Welander CE. What so CA 125 and other antigens tell us about ovarian cancer biology? Acta Obstet Gynecol Scand 1992;71 (Suppl 155):85-93

Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group.Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecol Oncol.2007 Jul; 106 (1):69-74. Epub 2007 Mar 29

Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.) 2002 UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg

Young RC, Perez CA, Hoskins WT: in De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology; 4 th ed, Philadelphia, Lippincott, 1993

Yousef GM, Polymeris ME, Grass L, Soosaipillai A, Chan PC, Scorilas A, Borgono C, Harbeck N, Schmalfeldt B, Dorn J, Schmitt M, Diamandis EP (2003) Human kallikrein 5: a potential novel serum biomarker for breast and ovarian cancer. Cancer Res 63:3958-3965

Zakrzewska I, Borawska R, Poznanski J, Mackowiak B Significance of some tumor markers in differential diagnosis of ovarian tumor. Rocz Akad Med Bialymst. 1999; 44:235-43

Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoynck van Papendrecht AA, Leguit P: CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. J Clin Pathol 1994;47:263-265

Zeimet AG, Guadagni F, Marth C, Amato T, Müller-Holzner E, Huter O, Daxenbichler G, Dapunt O Stellenwert des Tumormarkers TAG 72 (CA 72-4) bei der Primärdiagnostik des Ovarialkarzinoms. Geburtsh Frauenheilkd 1995 Apr;55(4):195-9

Zeimet AG, Marth C (2003) Why did p53 gene therapy fail in ovarian cancer? Lancet Oncol 4:415-422

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AK	Antikörper
BRCA	Breast Cancer Gene
EIA-Test	Enzymimmunologischer Test
FIGO	Federation International of Gynecology and Obstretics
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
LNE	Lymphonodektomie
RKI	Robert-Koch-Institut
RIA-Test	Immunradiometrischer Test
TNM-Stadium	Tumorstadium/Lymphknotenbeteiligung/Fernmetastasen
UICC	Union International Contre le Cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation

Danksagung

Meinen herzlichen Dank meinen Freunden und Eltern.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Undine Simmet
Geburtsdatum:	04.06.1977
Geburtsort:	Potsdam
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung:

1984- 1992	Polytechnische Oberschule Nauen
1992- 1997	Goethe-Gymnasium Nauen
1997	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

10/1997	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
08/2000	Physikum
08/2001	1.Staatsexamen
03/2004	2.Staatsexamen
04/2004- 03/2005	Praktisches Jahr in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Augenheilkunde
04/2005	3.Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

05/2006- 05/2008	Assistenzärztin in der Augenklinik der HELIOS Kliniken Schwerin
ab 11/08	Assistenzärztin in der Augenklinik der Technischen Universität München