

Technische Universität München  
Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar

**Welchen Nutzen hat die Bestimmung von CA-125 in der  
Nachsorge des Ovarialkarzinoms?**

***Retrospektive Studie zur Evaluation der Wertigkeit der  
Tumormarkerbestimmung in der Nachsorge des  
Ovarialkarzinoms***

Lea Franziska Gantner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

2. Prof. Dr. Marion B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 03.08.2015 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
1.1. Das Ovarialkarzinom .....	5
1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms .....	5
1.1.2. Histologische Klassifikation des Ovarialkarzinoms .....	7
1.1.3. Tumorausbreitung und Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms .....	10
1.1.4. Symptomatik, Diagnostik und Prävention des Ovarialkarzinoms .....	12
1.1.5. Therapie des Ovarialkarzinoms.....	14
1.1.5.1. Operative Therapie.....	15
1.1.5.2. Adjuvante Therapie.....	18
1.1.6. Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms.....	19
1.2. Nachsorge des Ovarialkarzinoms .....	20
1.3. Der Tumormarker CA-125 in der gynäkologischen Onkologie .....	22
2. Problemstellung .....	29
3. Material und Methodik .....	30
3.1. Grundlagen und Definitionen der retrospektiven Analyse .....	30
3.1.1. Statistische Auswertung .....	33
3.2. Grundlagen und Definitionen des prospektiven Protokolls .....	33
3.2.1. Statistische Auswertung .....	34
4. Ergebnisse.....	35
4.1. Ergebnisse der retrospektiven Analyse.....	35
4.1.1. Deskriptive Analyse .....	35
4.1.2. Überlebensanalysen.....	54
4.1.2.1. Gesamtüberleben.....	54
4.1.2.2. Rezidivfreies Überleben.....	60
4.1.2.3. Überleben nach Rezidiv .....	63
4.2. Ergebnisse des prospektiven Protokolls .....	66
4.2.1. Deskriptive Analyse .....	66
4.2.1.1. Univariate Anaylyse.....	66
4.2.1.2. Bivariate Analyse .....	70
5. Diskussion .....	72

5.1. Diskussion der Methoden .....	72
5.1.1. Retrospektive Analyse.....	72
5.1.2. Prospektives Protokoll .....	73
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	73
5.2.1. Retrospektive Analyse.....	73
5.2.2. Prospektives Protokoll .....	79
6. Zusammenfassung .....	81
7. Danksagung .....	83
8. Literaturverzeichnis .....	84
9. Anhang .....	93
9.1. Übersicht über die erhobenen Daten .....	93
9.2. Patientinnenfragebogen.....	95
9.3. Auflistung der Antworten auf den Fragebogen.....	99
9.4. Verzeichnis der verwendeten Tabellen .....	102
9.5. Verzeichnis der verwendeten Abbildungen .....	103
9.6. Verzeichnis nicht verwendeter Tabellen.....	104

Abkürzungsverzeichnis (in alphabetischer Reihenfolge)

<b>1-JÜR</b>	1-Jahresüberlebensrate
<b>3-JÜR</b>	3-Jahresüberlebensrate
<b>5-JÜR</b>	5-Jahresüberlebensrate
<b>AGO</b>	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
<b>BRCA-1</b>	Breast Cancer 1, early onset
<b>BRCA-2</b>	Breast Cancer 2, early onset
<b>CA-125</b>	Cancer Antigen 125
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTX</b>	Chemotherapie
<b>ED</b>	Erstdiagnose
<b>FIGO</b>	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
<b>IG</b>	Interventionsgruppe
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NOGGO</b>	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V.
<b>OP</b>	Operation
<b>RTX</b>	Strahlentherapie
<b>PET-CT</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PFS</b>	Progressionsfreies Überleben
<b>VG</b>	Vergleichsgruppe

## **1. Einleitung**

### **1.1. Das Ovarialkarzinom**

#### **1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms**

Deutschlandweit erkranken jedes Jahr schätzungsweise 7.790 Frauen an einem malignen Ovarialprozess, davon versterben 72% (5599 Frauen) an dieser Krankheit (Robert-Koch-Institut). Damit stellt das Ovarialkarzinom trotz seit dem Jahr 2000 sinkender Inzidenzraten mit einer Inzidenz von 18,7/100.000 die siebthäufigste maligne Erkrankung der Frau nach dem Mamma-, colorectalen, Lungen-, Endometriumskarzinom, Melanom und dem Pankreaskarzinom dar (Robert-Koch-Institut). Im Bereich der Genitaltumoren steht das Ovarialkarzinom nach dem bereits angeführten Endometriumskarzinom bereits an zweiter Stelle. Mit Ausnahme von Japan zeigen sich insbesondere in den industrialisierten Staaten wie Nordeuropa und den USA hohe Inzidenzraten (Holschneider und Berek 2000). Mit einer Mortalität von 13,4/100.000 und einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von 42% rangiert das Ovarialkarzinom bei den Frauen als fünfhäufigste tumorbezogene Todesursache (Robert-Koch-Institut). Die hohe Mortalität des Ovarialkarzinoms ist vor allem auf die in 70% verspätete Diagnosestellung in bereits fortgeschrittenen Stadien FIGO Stadium IIB-IV zurückzuführen. Während in diesen Fällen die 5-Jahres-Überlebensrate unter 40% liegt, ist eine frühe Diagnosestellung in Stadium FIGO I-IIA mit einer deutlichen höheren 5-Jahres-Überlebensrate (über 80%) assoziiert (Burges und Schmalfeldt 2011). Diese Daten machen deutlich, wie wichtig es für Patientinnen ist, ein Ovarialkarzinom frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Seit 1998 liegt der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung bei 67,0 Jahren, am häufigsten werden Ovarialkarzinome im Alter von 65-69 Jahren diagnostiziert. Dabei steigt bereits ab einem Alter von 40 Jahren das Erkrankungsrisiko signifikant an (Tumorregister München am Tumorzentrum München - Marchioninstr. 15 - D-81377 München).

In 95% der Fälle treten die malignen Entartungen sporadisch auf (Holschneider und Berek 2000). Eine Rolle in der Entstehung wird dabei der Anzahl der ovulatorischen Zyklen („incessant ovulation“ (Holschneider und Berek 2000)) zugesprochen, insbesondere in Verbindung mit stark erhöhter Expression von Androgenen und Gonadotropinen. Einige Untersuchungen weisen auf eine Korrelation mit hohem Fleisch- und Fettkonsum (Cramer et al. 1984) oder chemischen Substanzen hin. Trotz

der noch relativ unbekanntes Ätiologie konnten in den letzten Jahren statistische Risikofaktoren identifiziert werden. Eine von 68 Frauen erkrankt in ihrem Leben an einem Ovarialkarzinom (Robert-Koch-Institut), was einem Life-time-Risiko von 1-2% entspricht (Deutscher Ärzte-Verlag GmbH und Ärzteblatt). Das Risiko erhöht sich bei gynäkologischer Parametern wie Nullipara, primärer Sterilität (Holschneider und Berek 2000), Spätgebärenden, hohe Anzahl an Ovulationen, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Hormontherapie in der Menopause<sup>1</sup> sowie bei allgemeinen Parametern wie Adipositas und einem hohen sozioökonomischen Status. Protektiv wirken dagegen Multiparität, Tubenligatur oder eine Hysterektomie und orale Kontrazeptiva (Robert-Koch-Institut). Selbst bei Patientinnen mit familiärer Belastung reduziert eine solche Einnahme über 5 Jahre das Risiko eines Ovarialkarzinoms um die Hälfte (Holschneider und Berek 2000).

In bis zu 10% der Fälle liegt jedoch eine hereditäre Ursache zugrunde. Dabei treten Ovarialkarzinome häufig in Verbindung mit Mammakarzinomen (hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom), assoziiert mit Colon- und Endometriumskarzinomen (hereditäres nicht-polypes kolorektales Karzinom) oder gemeinsam mit multiplen Tumoren (Li-Fraumeni-Syndrom)<sup>2</sup> auf (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010, 2010). Als größter Risikofaktor wird die familiäre Belastung, insbesondere eine BRCA-1 oder -2-Mutation, angesehen (Holschneider und Berek 2000). Dabei haben BRCA1-Trägerinnen (hohe Penetranz, auf Chromosom 17q lokalisiert) ein Risiko von 36-46%, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln, im Vergleich zu 10-27% bei BRCA2-Mutation (niedrige Penetranz, auf Chromosom 13q lokalisiert). Eine prophylaktische beidseitige Adnektomie bewirkt bei diesen Patientinnen eine Risikoreduktion von 80%, wobei trotz dieser Operation das Risiko eines primär peritonealen Tumors bei 4% liegt (Burgess und Schmalfeldt 2011). Bei Mutationen von MLH1, MLH2 oder TP53 erhöht sich, neben dem Risiko für weitere Malignome, das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom um 30-50%, was einem Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom von 60% entspricht (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010).

---

<sup>1</sup> Risikoerhöhung um 40%, aber Normalisierung des Risikos nach Absetzen innerhalb von 2 Jahren.

<sup>2</sup> Li-Fraumeni-Syndrom: autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation des Tumorsuppressors, des für das p53-Protein codierenden TP53-Gens (Chromosom 17 Genlokus p13.1). Assoziiert mit Weichteilsarkomen, Mammakarzinomen, Plexuskarzinomen, Karzinomen der Nebennierenrinde, Astrozytome, Leukämien. 50-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung an einem Karzinom im Alter von 30 Jahren zu erkranken.

Neben der fehlenden Frühsymptomatik liegt eine weitere Problematik in der relativ hohen Rezidivhäufigkeit des Ovarialkarzinoms (Son et al. 2011). Insbesondere in den ersten zwei Jahren nach abgeschlossener First-Line-Therapie ist das Risiko für ein Rezidiv erhöht (Nanni et al. 2005). Die Prognose für Patientinnen mit einem Rezidiv ist in der Regel schlecht (Shamsunder et al. 2000). Die 5-Jahresüberlebensrate lag in einer italienischen Studie bei 34,3% (Gadducci et al. 2013). Diese Arbeit zeigte auch, dass Rezidive am häufigsten in frühen Stadien im Becken (39,1%), Abdomen (18,3%) und den retroperitonealen Lymphknoten (18,3%) auftreten (Gadducci et al. 2013). Rezidive des Ovarialkarzinoms werden in der Regel nach dem Zeitpunkt des Auftretens in Frührezidive (<6 Monate nach Beendigung der platinhaltigen First-Line-Chemotherapie) und Spätrezidive (>6 Monate nach Beendigung der platinhaltigen First-Line-Chemotherapie) unterteilt, da die weiteren therapeutischen Möglichkeiten von dem Zeitintervall zwischen Ende der First-Line-Chemotherapie und Rezidiv abhängig sind (Deutscher Ärzte-Verlag GmbH und Ärzteblatt).

Damit stellen sowohl primäre und sekundäre Prävention als auch die Nachsorge beim Ovarialkarzinom große Herausforderungen im klinischen Alltag dar. Durch den Einsatz des Tumormarkers CA-125 erhoffte man sich, Rezidive frühzeitig erkennen und therapieren zu können. Ein Überlebensvorteil durch eine CA-125-induzierte Therapie im Rezidivfall konnte dennoch bisher nicht gezeigt werden (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Die Wertigkeit des Tumormarkers und insbesondere die therapeutische Konsequenz für die Patientinnen sowie der Umgang mit steigenden CA-125-Werten stellt für viele behandelnde Ärzte weiterhin ein Problem dar.

### **1.1.2. Histologische Klassifikation des Ovarialkarzinoms**

Entsprechend ihres Ursprungsgewebes werden die Ovarialtumore gemäß der WHO-Klassifikation in drei histogenetische Hauptgruppen unterteilt: epitheliale Tumoren (epitheliales Zölom), Keimstrang-Stromatumoren (gonadales Stroma) und Keimzelltumoren (Oozyten). Anhand einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung kann die Diagnose bestätigt werden und nach vorheriger Absprache mit der Patientin ein einzeitiges Vorgehen angestrebt werden (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Der häufigste Typ stellt mit ca. 65% die epithelialen Tumore dar. Von den 25% der Ovarialtumore, die maligne sind, bilden

Karzinome den größten Anteil (90%). Darunter sind serös-papilläre Zystadenokarzinome mit 35-70% am häufigsten, gefolgt von muzinösen Zystadenokarzinomen (5-20%) und endometroiden Karzinomen (10-25%), zu denen auch Adenosarkome, mesodermale Müller-Mischtumore und Stromatumore gerechnet werden, mit jeweils ca. 20%. Seltener finden sich klarzellige Karzinome (5-10%), übergangszellige Karzinome (Brenner-Tumoren), undifferenzierte (5-20%) und extraovarielle Karzinome. Eine Sonderstellung nimmt der niedrigmaligne Borderline-Tumor ein. Diese maligne, aber nicht invasiv wachsende Form hat einen Anteil von 5-30% an allen Ovarialkarzinomen und wird als eigenständige Entität und nicht als Präkanzerose angesehen, da eine maligne Transformation nicht obligat ist. Am häufigsten finden sich hier seröse und muzinöse Tumoren.

Zur genaueren Differenzierung kann in ausgewählten Fällen eine zusätzliche histochemische und immunhistochemische Untersuchung angewandt werden (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Zudem werden Ovarialkarzinome anhand des Differenzierungsgrads in 3 Gruppen eingeteilt: Grading 1: gut differenziert, Grading 2: mäßig differenziert, Grading 3: schlecht bis undifferenziert.

Insbesondere muzinöse Tumoren sind oft schwierig von intestinalen Adenokarzinomen zu differieren. So kann in 10% der Ovarialkarzinome trotz ausgeprägter Peritonealkarzinose kein Befall der Ovarien gefunden werden. Ein solches extraovarielles (peritoneales) Karzinom, das wahrscheinlich aus „subperitonealen Endosalpingioseherden“ hervorgeht, wird klinisch und prognostisch einem Ovarialkarzinom FIGO III gleichgesetzt. Therapeutisch erfolgt die Behandlung analog eines primär peritoneal metastasierten Ovarialkarzinoms (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010).

<b>Hauptgruppen</b>		
<b>Oberflächenepithel-Stromatumore (bis 90%)</b>		
Seröse Tumore	Borderline-Malignität	Maligne Tumore - Adenokarzinom - oberflächliches papilläres Adenokarzinom - malignes Adenofibrom
Muzinöse Tumore, endozervikale und intestinale Typen	Borderline-Malignität - intestinaler Typ - endozervikaler Typ	Maligne Tumore - Adenokarzinom - malignes Adenofibrom

Endometroide Tumore (mit oder ohne platteneithelialer Differenzierung)	Borderline-Malignität	Maligne Tumore - Adenokarzinom - malignes Adenofibrom - Müller-Mischtumor (Karzinosarkom) - Adenosarkom
Klarzellige Tumore	Borderline-Malignität	Maligne Tumore - Adenokarzinom - Malignes Adenofibrom
Transitionalzellige Tumore	Borderline-Malignität - Borderline- Brenner- Tumor (proliferierend)	Maligne Tumore - Maligner Brenner-Tumor - Transitionalzellkarzinom (nicht Brenner-Typ)
Platteneithelkarzinome		
Epitheliale Mischtumore (Formen spezifiziert)	Borderline-Malignität	Maligne Tumore
Undifferenzierte und unklassifizierte Karzinome		
<b>Keimstrang-Stromatumore (5 bis 8%)</b>		
Granulosa- Stromazelltumore	Granulosazelltumore Thekom-Fibrom-Gruppe	
Sertoli- Stromazelltumore	Androblastome: gut-, intermediär-, schlechtdifferenziert (sarkomatös), retiform Sertolizelltumor Sertoli-Leydigzelltumor	
Keimstrang- Stromatumore (gemischt, unklassifiziert)	Keimstrang-Stromatumore mit annulären Tubuli Gyandroblastom Unklassifiziert	
Steroid-(Lipid-)- Zelltumore	Leydigzelltumor Unklassifiziert	
<b>Keimzelltumore (2 bis 5%)</b>		
Dysgerminom	Variante – mit Synzytiotrophblastzellen	
Dottersacktumor (Endodermaler Sinustumor)	Variante – polyvesikulärer vitelliner Tumor Variante – glandulär Variante – hepatoid	
Embryonales Karzinom		
Polyembryom		
Chorionkarzinom		
Teratom		
Gemischte Keimzelltumore		
<b>Seltenere Gruppen</b>		
<b>Gonadoblastom</b>		
Variante – mit Dysgerminom oder anderem Keimzelltumor		
<b>Keimzell-Keimstrangstroma-Tumor</b>		
Variante – mit Dysgerminom oder anderem Keimzelltumor		

<b>Tumoren des Rete ovarii</b>
Adenokarzinom
<b>Sonstige Tumore</b>
Kleinzelliges Karzinom
Tumore Wolff'schen Ursprungs
Hepatoides Karzinom
Mesotheliom
Wilms-Tumor
Weichgewebstumore, nicht ovarspezifisch
Gestationale throphoblastische Erkrankungen
<b>Maligne Lymphome, Leukämien und Plasmozytome</b>
<b>Unklassifizierbare Tumore</b>
<b>Metastasen</b>

**Tabelle 1 Histologische Einteilung der malignen und potenziell-malignen Ovarialtumore, nach WHO 2003**

Quelle: Eigene Darstellung

### 1.1.3. Tumorausbreitung und Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom breitet sich intraperitoneal im Abdomen von pelvin nach diaphragmal und lymphogen entlang der ovariellen Gefäße in die paraaortalen und pelvinen Lymphknoten aus (Burges und Schmalfeldt 2011). Eine hämatogene Metastasierung wird selten (<3%) beobachtet (Deutscher Ärzte-Verlag GmbH und Ärzteblatt).

Basierend auf klinischen und intraoperativ makroskopischen, histologischen sowie zytopathologischen Kriterien erfolgt die FIGO- (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)/TNM-Einteilung der Ovarialkarzinome. Im Falle des Ovarialkarzinoms entsprechen sich die TNM- und die FIGO-Klassifikation. Ist die Erkrankung auf die Ovarien (Stadium I) oder das Becken (Stadium II) begrenzt, finden sich in 20-25% positive paraaortale oder pelvine Lymphknoten (Burges und Schmalfeldt 2011) (Onda et al. 1996). Zeigen sich prä- oder intraoperativ Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens (Stadium III), steigt die Häufigkeit an befallenen Lymphknoten auf bis zu 75% (Onda et al. 1996). Peritonealmetastasen liegen dabei häufig am Diaphragma oder in den parakolischen Rinnen beidseits sowie an abdominellen Organen wie Darm, Milz oder Leber. Sind Darmanteile befallen, ergeben sich für die regionären Lymphknoten des Darms häufig positive Befunde. Fernmetastasen (Stadium IV) treten häufig pulmonal und hepatisch auf, seltener skelettal oder cerebral.

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Tumorausbreitung</b>
<b>TX</b>	-	<b>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</b>
<b>T0</b>	-	<b>Kein Anhalt für Primärtumor</b>
<b>T1</b>	<b>I</b>	<b>Tumor begrenzt auf Ovarien</b>
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur; Tumor an Ovarialoberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung nachweisbar
<b>T2</b>	<b>II</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus</b>
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen im Aszites oder Peritonealspülung
<b>T3 und/oder N1</b>	<b>III</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit histologisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder der regionären Lymphknotenmetastasen</b>
T3a	IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens; größte Ausdehnung ≤ 2cm
T3c und/oder N1	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens; größte Ausdehnung ≥ 2cm; und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M1</b>	<b>IV</b>	<b>Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)</b>
Anmerkungen:		
N-Regionäre Lymphknoten		
NX	-	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	-	keine regionären Lymphknoten
N1	-	regionäre Lymphknoten
M-Fernmetastasen		
MX	-	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	-	keine Fernmetastasen
M1	-	Fernmetastasen

**Tabelle 2 FIGO- und TNM-Stadien beim Ovarialkarzinom**

Quelle: Eigene Darstellung, Bezug nehmend auf die bis 2014 gültige FIGO-Klassifikation

#### **1.1.4. Symptomatik, Diagnostik und Prävention des Ovarialkarzinoms**

Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom leiden, zeigen im Frühstadium (FIGO I bis IIA) keine spezifischen Symptome. Selten können abnorme vaginale Blutungen, die üblicherweise als Hinweis auf ein Zervix- oder Uteruskarzinom gelten, zu einer frühen Diagnose führen (Cancer Facts & Figures - 2013).

Erst in späteren FIGO-Stadien klagen die Patientinnen über diffuse abdominale Schmerzen oder Beschwerden wie neu aufgetretenen Meteorismus, Obstipation, Völlegefühl oder Zunahme der Miktionsfrequenz. Am häufigsten wird jedoch eine Bauchumfangszunahme aufgrund zunehmenden Aszites bemerkt (Cancer Facts & Figures - 2013). Solch rezidivierende oder persistierende Symptomatik, insbesondere bei Frauen über 50 Jahren, sollte zu weitergehenden Untersuchungen, explizit einer gynäkologischen Palpation und Spiegeluntersuchung sowie einer transvaginalen Sonografie, veranlassen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). In dieser diffusen klinischen Symptomatik liegt eine bedeutende Ursache für die erschwerte frühe Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms.

Eine weitere Herausforderung stellt die diagnostische Früherkennung des Ovarialkarzioms dar. In der Praxis ist die Beurteilung des Ovars durch eine palpatorische Untersuchung des Beckens, eine transvaginale Sonografie und die Bestimmung von CA-125 möglich. Sowohl für die transvaginale Sonografie als auch für CA-125 konnte jedoch keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden (Cancer Facts & Figures - 2013) (Partridge et al. 2009). Daher spricht die AGO bisher keine Empfehlung zu einem generellen Screening aus (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Dennoch wird die transvaginale Sonografie unter der Einschränkung, dass eine Verbesserung des Outcome der Patientinnen bisher nicht belegt ist, mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 97,8% als erste apparative Maßnahme bevorzugt eingesetzt (Tailor et al. 2003) (Bell et al. 1998). Malignitätsverdächtige sonographische Hinweise sind eine Tumorgröße von > 5cm, Septierungen, irreguläre Binnenechos in zystischen Befunden, solide Tumoranteile und zentrale Vaskularisierungen. Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen der Adnexe wird zudem insbesondere ein dreidimensionaler Doppler-Ultraschall herangezogen (Kalmantis et al. 2013). Eine Erhöhung der Spezifität kann

durch eine Kombination mit einem MRT erreicht werden (Iyer und Lee 2010). Bei sonografischem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom kann dieser in bestimmten Fällen anhand einer CA-125- Erhöhung bestärkt werden. So schlagen Schutter et al. zur verbesserten Differenzierung zwischen benignen und malignen Vorgängen die Untersuchung des Beckens, Ultraschalluntersuchung und die Bestimmung von CA-125 im Serum vor. Bei negativen Ergebnissen in allen drei Untersuchungsmethoden kann von einem benignen Geschehen ausgegangen werden (Schutter et al. 1994). Verglichen mit einer präoperativen transvaginalen Ultraschalluntersuchung, ist die Bestimmung von CA-125 alleine zur Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Prozessen der Adnexe deutlich dem transvaginalen Ultraschall unterlegen (Kaijser et al. 2013). Jährlicher transvaginaler Ultraschall als Screeningprogramm stellt jedoch das Gesundheitssystem vor enorme Kosten, weshalb von verschiedenen Autoren eine vorherige Messung von CA-125-Werten empfohlen wurde, um Patientinnen für eine Sonografie zu selektieren (Das und Bast 2008) (Tailor et al. 2003).

Weitere bildgebende Verfahren wie Computertomografie oder Magnetresonanztomografie dienen bei speziellem Patientengut insbesondere dazu, ein Ovarialkarzinom von einem Tumor anderem Ursprungs, wie z.B. des Gastrointestinaltrakts, zu differenzieren (Burges und Schmalfeldt 2011) oder dienen zur Operations- bzw. weiteren Therapieplanung (Mitchell et al. 2013) (Iyer und Lee 2010). In der Detektion eines Rezidivs ist das MRT ein ebenso geeignetes Mittel wie das PET-CT. Bei kleinen Tumormassen unter 2cm ist erstgenanntes Verfahren jedoch unterlegen (Sanli et al. 2012).

Anders als zuvor genannte apparative Methoden wird das PET-CT in der Regel nicht zum primären Tumornachweis eingesetzt (Iyer und Lee 2010). Dennoch bietet ein PET-CT im Vergleich zum CT zusätzliche Informationen hinsichtlich des Stagings, da im CT nicht im Becken gelegene Metastasen häufig übersehen werden. Einem additionellen Nutzen zur transvaginalen Sonografie wird dem PET-CT auch bei der Differenzierung von malignen und benignen Veränderungen zugesprochen (Castellucci et al. 2007) (Kitajima et al. 2011). Zur Evaluation des Therapieansprechens und in der Nachsorge ist das PET-CT eine sensitive Methode zur Detektion eines möglichen Rezidivs (Chung et al. 2007) (Mangili et al. 2007) (Funicelli et al. 2010) (Dragosavac et al. 2013). Insbesondere eine maligne Infiltration der Lymphknoten wird im Rezidivfall vom PET-CT mit besonders hoher Rate (100%) aufgedeckt. In einer Studie von Nanni et al. mit einem größerem Patientengut (n=41) ergab sich für das PET-CT im Vergleich mit

Werten anderer radiologischer Verfahren (Sonografie, CT, MRT) höhere Werte für Sensitivität (88,2%) und Spezifität (71,4%) (Nanni et al. 2005). Chung et al. bestätigten erneut die hohe Sensitivität und Spezifität der PET-CT-Untersuchung, die in 57,9% der Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms (n=44) zu einer Therapie und in 42,1% der Fälle zu einer Absage der bereits geplanten Diagnostik führte (Chung et al. 2007). Die Durchführung eines PET-CTs bot in mehreren Arbeiten zusätzliche wichtige Informationen, die den Therapieplan deutlich beeinflussen (Mangili et al. 2007) (Fulham et al. 2009), insbesondere bei Patientinnen mit normalen oder steigenden CA-125-Werten und unauffälligen Ergebnissen der konventionellen radiologischen Bildgebung (Thrall et al. 2007) (Nowosinska et al. 2010) (Sari et al. 2012). Wurden infradiaphragmale Läsionen, meist nodale oder retroperitoneale, oder eine Leberläsion vermutet, eignete sich das PET-CT zur Darstellung besser als ein CT (Fulham et al. 2009) (Dauwen et al. 2013). Bei Patientinnen, bei denen durch die PET-CT-Bilder eine größere Tumormasse festgestellt wurde, war die Progredienz des Karzinoms mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden (Fulham et al. 2009). Waren die PET-CT-Bilder hingegen negativ, bestand eine signifikante Korrelation mit einem längeren Überleben (Hebel et al. 2013). Dennoch bleibt der klinische Nutzen in weiteren Studien zu untersuchen, da die Sensitivität insbesondere bei kleinen Tumormassen bisher zu gering ist (Pannu et al. 2004). Limitationen in der Aussagekraft der PET-CT-Bilder ergaben sich zudem aus falsch-negativen Befunden bei nekrotischen, muzinösen, zystischen Karzinomen oder Tumoren eines niedrigen Gradings sowie entzündliche und infektiöse Veränderungen. (Son et al. 2011)

Goldstandard in der Diagnostik und im Staging bleibt aber weiterhin die explorative Operation mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung (Leitlinienprogramm Onkologie 2013) (Burges und Schmalfeldt 2011), die, gefolgt von einer optimalen operativen Therapie, einen relevanten Prognosefaktor darstellt (Hornung et al. 2004).

### **1.1.5. Therapie des Ovarialkarzinoms**

Die Therapie des Ovarialkarzinoms basiert wesentlich auf zwei Säulen: einer zytoreduktiven Operation und einer adjuvanten Chemotherapie. Ziele der Operation sind die definitive Klärung der Diagnose und des Ausmaßes der Erkrankung, eine makroskopische Tumorfreiheit, um damit eine „optimale Ausgangslage für die

postoperative adjuvante Chemotherapie und ggf. einer Verbesserung der Symptome im Palliativfall“ zu schaffen (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010).

#### **1.1.5.1. Operative Therapie**

30% der Ovarialkarzinome werden in frühen Stadien (FIGO I-II), wenn der Befund noch auf das Becken beschränkt ist, entdeckt. Die 5-Jahresüberlebensraten sind in diesen Stadien sehr gut (65-90%), wobei das initiale FIGO-Stadium den wichtigsten Prognosefaktor darstellt (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Die Operation bei frühen Ovarialkarzinomen beinhaltet in der Regel eine mediane Laparotomie mit Inspektion und Palpation der Abdominalhöhle, Hysterektomie, beidseitiger Adnexektomie (hohes Absetzen der Gefäßbündel, Vermeidung einer Kapselruptur), mindestens infrakolische Omentektomie, beidseitiger pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie (beidseits der Aorta/V.cava bis Höhe Vv.renales), Peritonealbiopsien aus unauffälligen Stellen (Harnblasen-, Douglasperitoneum, parakolische Rinnen, Zwerchfell) sowie eine Peritonealzytologie. Entscheidend ist intraoperativ hierbei eine systemische Inspektion und Palpation der kompletten Abdominalhöhle mit o.g. Biopsien und die Entfernung bzw. Biopsie aller makroskopisch sichtbaren tumorösen Veränderungen. Patientinnen mit einem unilateralem Ovarialkarzinom FIGO I können nach vorheriger Aufklärung und ausreichendem Staging auch fertilitätserhaltend (ohne Hysterektomie und kontralateraler Ovariectomie) operiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Ab FIGO IC und Grading G2 oder G3 ist ein solches Vorgehen jedoch mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Bei muzinösen Ovarialkarzinomen oder solchen vom unklaren Typ wird eine Appendektomie im Rahmen des operativen Stagings empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Eine solche optimale operative Therapie mit Entfernung aller tumorösen Läsionen reduziert die Mortalität und stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar (Brun et al. 2000) (Borges und Schmalfeldt 2011).

In der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist die makroskopische Tumorfreiheit primäres Ziel und entscheidender Prognosefaktor. In FIGO IIIC sind dazu in bis zu 50% der Fälle Darmresektionen nötig (Deutscher Ärzte-Verlag GmbH

und Ärzteblatt). Wenn keine Tumorfreiheit erreicht werden kann, sollte auf Resektionen im Oberbauch (Pankreas oder Diaphragma) verzichtet werden, da hierdurch die Mortalität deutlich erhöht wird (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Liegt eine Infiltration des Jejunums/Ileums oder des Mesenteriums mit Beeinflussung der Mesenterialwurzel vor, kann durch die Operation lediglich eine Tumorreduktion erreicht werden (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). In 50-85% aller Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die von gynäko-onkologischen Experten operiert werden, kann eine Tumorsektion < 1cm erzielt werden (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Selbst im weit fortgeschrittenen Stadium IV kann durch eine vollständige Entfernung des Tumors oder durch eine Reduktion der Tumormasse auf < 1cm ein Vorteil erreicht werden (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010).

In fortgeschrittenen Tumorstadien ist bei kompletter Tumorsektion eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie anzuraten. Die SCOTROC-1-Studie zeigte für Patientinnen mit systematischer Lymphonodektomie und makroskopischer Tumorfreiheit einen signifikanten Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens (Crawford et al. 2005). Für Patientinnen in fortgeschrittenem Tumorstadien mit einem Tumorrest < 1cm konnte für die systematische Lymphonodektomie im Vergleich zur alleinigen Entfernung von vergrößerten Lymphknoten ebenso eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls gezeigt werden, nicht jedoch für das Gesamtüberleben (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010).

Der Ersatz der äußerst invasiven Operation durch einen laparoskopischen Eingriff ist derzeit Gegenstand vieler Studien. Bisher konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass durch die Laparoskopie ein gleichwertiges onkologisches Ergebnis erzielt werden kann (Borges und Schmalfeldt 2011). Bei einem laparoskopisch operierten Ovarialtumor ist eine Ruptur des Tumors zu vermeiden, das operative Staging bei einem laparoskopisch anoperiertem Ovarialkarzinom sollte per medianer Laparotomie komplettiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Da durch eine primäre Chemotherapie, gefolgt von einer Intervalloperation, in Studien kein Vorteil gezeigt werden konnte, besteht die Therapie des Ovarialkarzinoms aus einer Operation mit anschließender adjuvanter Chemotherapie, abhängig vom FIGO-Stadium (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Eine Studie des Massachusetts General

Hospitals in den Vereinigten Staaten von Amerika ermittelte zudem, dass nach neoadjuvanter Chemotherapie mit anschließendem chirurgischem Tumordebulking im Vergleich zu primärer chirurgischen Zytoreduktion ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Platinresistenz im Rezidivfall bestünde (Rauh-Hain et al. 2013).

Eine „Second-look-Operation“ zur Überprüfung des Ansprechens der Chemotherapie wird derzeit von der AGO nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Möglicherweise profitieren aber nicht optimal operierte Patientinnen in FIGO-Stadium III von einer solchen Maßnahme (Rahaman et al. 2005).

Im Falle eines Rezidivs lassen retrospektive Daten einen klinischen Nutzen einer zytoreduktiven Operation im Rezidivfall vermuten. Prospektive Daten eines hohen Evidenzgrades existieren bisher nicht (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Primäres Ziel einer solchen Operation stellt die Kompletresektion des Tumors dar (Leitlinienprogramm Onkologie 2013) (Harter et al. 2006). Insbesondere Spätrezidive können im Gegensatz zu Frührezidiven unter Beachtung der individuellen Situation der Patientinnen durch eine zytoreduktive Operation behandelt werden. Patientinnen profitieren jedoch nur von einer sekundären Operation, wenn dadurch Tumorfreiheit erreicht werden kann (Deutscher Ärzte-Verlag GmbH und Ärzteblatt). Insbesondere ein rezidivfreies Intervall von 6-12 Monaten, gutes Ansprechen auf die Primärtherapie und gutem Performance Status, Fehlen von schweren Komorbiditäten und der positiven Einschätzung der Resektabilität eines erfahrenen gynäkologischen Chirurgen stellen Parameter für ein optimales Debulking dar (Du Bois und Harter 2006). Oft sind dabei Resektionen des Darms (in 50-70% der Fälle) vonnöten. Laut Harter et al. war die postoperative Tumorfreiheit im Rezidivfall dabei von einem initial niedrigen FIGO-Stadium oder einer R0-Resektion nach erstmaliger OP und dem Fehlen von Aszites abhängig. Waren diese Voraussetzungen gegeben, so konnte in 79% der Rezidivfälle eine operative Kompletresektion erreicht werden (Harter et al. 2006). Der Score aus kompletter Resektion in der Primäroperation, gutem Performance Status und dem Fehlen von Aszites ermöglicht eine Vorselektion der Patientinnen, die von einer zytoreduktiven Operation profitieren (Harter et al. 2011). Eine Bedeutung als unabhängiger Prognosefaktor konnte jedoch nicht gezeigt werden (Harter et al. 2014). Einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte für eine zytoreduktive Operation beim Frührezidiv nicht gezeigt werden, daher gelten hier die Empfehlung zu einer Second-Line-Chemotherapie (Deutscher Ärzte-Verlag GmbH und Ärzteblatt).

### 1.1.5.2. Adjuvante Therapie

Zur adjuvanten Therapie erhalten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (ab FIGO-Stadium IIB-IV) eine systemische Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen. Ab Stadium IIIB kann seit Dezember 2011 zusätzlich Bevacizumab eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013), wodurch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden konnte (Burger et al. 2011). In frühen Stadien des Ovarialkarzinoms (FIGO I-IIA) zeigt sich bisher noch kein Vorteil von einer Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel gegenüber Carboplatin AUC 5 alleine (Borges und Schmalfeldt 2011). Moss und Kayne zeigten jedoch, dass Patientinnen ab FIGO III von einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie profitieren (Moss und Kaye 2002) und so die Mortalität reduziert wird (Brun et al. 2000).

Auswahlkriterien zur Identifikation von Patientinnen, die von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren, liegen bisher noch nicht vor (W. Kuhn 2009).

Die Empfehlung von 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie wird bei frühen Ovarialkarzinomen in FIGO-Stadium IC oder IA/B G3 ebenfalls ausgesprochen und in FIGO-Stadium IA G2 sowie IB G1/2 in Erwägung gezogen. Über die optimale Anzahl an Zyklen wird allerdings weiterhin diskutiert (Borges und Schmalfeldt 2011). Von einem Einsatz der Chemotherapie in FIGO-Stadium IA G1 wird derzeit eher Abstand genommen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Für Patientinnen mit einem platinresistenten oder -refraktärem Ovarialkarzinom<sup>3</sup> stehen im Rezidivfall bei Indikation zur Chemotherapie folgende Alternativen zur Wahl: pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin und Paclitaxel wöchentlich. Monotherapien sind dabei einer Kombinationstherapie und endokrinen Therapie vorzuziehen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Im Rezidivfall eines platin sensitiven Ovarialkarzinoms<sup>4</sup> und Indikation zur Chemotherapie ist der wiederholte Einsatz von Kombinationszytostatika der First-Line-

---

<sup>3</sup> Platinresistenz bezeichnet ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Ende der platinhaltigen First-Line-Chemotherapie gesprochen, von einem Platinrefraktärem Ovarialkarzinom bei fehlendem Ansprechen der First-Line-Systemtherapie oder einer Progression im Zeitraum der ersten 4 Wochen nach Abschluss der First-Line-Systemtherapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

<sup>4</sup> Nach primärem Ansprechen auf die platinhaltige Chemotherapie entwickelt sich bei (partieller) Platinsensibilität ein Rezidiv im Zeitraum von (6-12 Monaten) 6 Monaten nach Beenden der First-Line-Chemotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Therapie aus Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab, Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Carboplatin/Gemcitabin zu empfehlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013), da Cisplatin das effektivste Zytostatika im Rezidivfall ist (Shamsunder et al. 2000).

Dabei verlängert eine Chemotherapie im Rezidivfall das mediane Überleben der Patientinnen auf 15 Monate im Vergleich zu 4 Monaten für Patientinnen, die keine Zytostatika erhielten (Shamsunder et al. 2000).

### **1.1.6. Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms**

Aus der S3-Leitlinie der AGO gehen folgende Parameter als etablierte Prognosefaktoren des primären Ovarialkarzinoms hervor: Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ, Tumorgrading, leitliniengerechte Therapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Bei frühen Ovarialkarzinomen stellt das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose den wichtigsten Prognosefaktor dar. Weiterhin nehmen auch hier Grading, Tumorruptur und Qualität der Therapie einen entscheidenden Stellenwert ein (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Als wichtigster Prognosefaktor bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, der zudem als einziger von Ärzten beeinflusst werden kann, stellte sich in mehreren Arbeiten der makroskopische Tumorrest nach zytoreduktiver Erstoperation heraus (Burgess und Schmalfeldt 2011) (Wimberger et al. 2007). Patientinnen, die makroskopisch tumorfrei operiert werden können, haben dabei die beste Prognose. Selbst eine Reduktion der Tumormasse  $< 1\text{cm}$  bringt gegenüber einer postoperativ verbleibendem Rest von  $> 1\text{cm}$  einen Überlebensvorteil (Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Abhängig vom FIGO-Stadium ergeben sich demnach für Patientinnen mit optimaler Therapie folgende 5-Jahresüberlebensraten: FIGO I 93%, FIGO II 70%, FIGO III 37%, FIGO IV 25% (Holschneider und Berek 2000), wobei höhere FIGO-Stadien mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert sind (Grivas et al. 2010).

Allgemein haben muzinöse oder Klarzellkarzinome eine schlechtere Prognose als seröse und endometroide Ovarialkarzinome (Hornung et al. 2004), auch weil sie in der Regel schlechter auf eine postoperative platin-basierte Chemotherapie ansprechen (Burgess und

Schmalfeldt 2011). Ebenso sind höhergradige Tumoren (>G2) prognostisch ungünstiger als Tumoren mit einem Grading unter 1 (Sasaki et al. 1989). Als zusätzlicher Prognosefaktor wird von einigen Autoren die Asziteszytologie diskutiert (Brun et al. 2000) (Roszkowski et al. 1993).

Experimentelle biochemische Marker sind Her-2-neu-Status, PAI-1, MMP, VEGF und CD24 (Sehouli et al. 2004) und unterliegen zu diesem Zeitpunkt noch Studien.

Auch im Falle eines Rezidivs sind muzinöse Tumoren prognostisch ungünstig (Kajiyama et al. 2013). Ob das Rezidiv durch Symptomatik auffällig wird oder nicht, hatte laut Tanner et al. keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Jedoch hatten asymptomatische Frauen ein größeres Überleben ab Rezidivnachweis sowie ein besseres mittleres Gesamtüberleben. Außerdem war dies mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine optimale Tumorresektion ( $\leq 5$ mm) im Rezidivfall verbunden (Tanner et al. 2010). Laut einer italienischen Studie ist im Rezidivfall das Überleben insbesondere vom Alter der Patientin zum Zeitpunkt des Rezidivs, vom Zeitintervall bis zum Auftreten des Rezidivs, der anatomischen Lokalisation des Rezidivs und von einer zweiten zytoreduktiven Operation abhängig. Insbesondere Patientenalter und chirurgische Therapie des Rezidivs stellen unabhängige Prognosefaktoren dar. Der Zeitpunkt des Rezidivs und die betroffene Seite des Rezidivs hatten jedoch keinen Einfluss auf die Überlebensrate (Gadducci et al. 2013).

## **1.2. Nachsorge des Ovarialkarzinoms**

Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. definiert den Beginn der Nachsorge beim Ovarialkarzinom als den Zeitpunkt einer abgeschlossenen medizinischen Therapie. In der darauffolgenden Phase bestehen die Aufgaben der Tumornachsorge in der frühzeitigen Erkennung und Behandlung eines Rezidivs, etwaiger Begleiterkrankungen und Nebenwirkungen der Therapie wie Sexualität, Wechselbeschwerden, Fatigue, Schmerzen. Zudem sollen die Bewältigung physischer, psychischer und sozialer Problemen im ärztlichen Gespräch thematisiert werden.

Laut der deutschen AGO-Leitlinie beinhaltet die Nachsorge eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung inklusive vaginaler Tast- und Spiegeluntersuchung, digital rektaler Untersuchung sowie vaginaler Sonographie. Von

einer regelmäßigen apparativen Untersuchung und Bestimmung der CA-125-Werte wird ausdrücklich abgeraten. Art und Intervalle der Untersuchungen sind dabei abhängig von Primärtherapie, Sekundärfolgen und Prognosefaktoren zu wählen. Eine Bestimmung des Tumormarkers CA-125 wird generell nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Ergibt sich jedoch aus einem erhöhten CA-125-Wert der Verdacht auf ein Rezidiv, sollten zur Bestätigung der Diagnose weitere Untersuchungen (Beşe et al. 1997) wie transvaginale Sonografie, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie (Fehm et al. 2005) erfolgen. Das weitere therapeutische Vorgehen ist schließlich patientinnenabhängig festzulegen, da auch ein Therapiebeginn erst bei klinischen Symptomen nicht zu einer Verschlechterung des Überlebens führt (Rustin, Gordon J S et al. 2010)

Grundsätzlich sind symptomfreie Patientinnen nach Abschluss der Primärtherapie in den ersten drei Jahren in Dreimonatsintervallen, später sechsmonatig und ab dem sechsten Jahr jährlich zu beurteilen. Dabei zeigt sich, wie bereits erwähnt, aktuell keine Evidenz für eine laborchemische Bestimmung des Tumormarker CA-125, eine Ausnahme stellen die Keimzell- und Keimstrangstrumatumoren des Ovars dar. Analog der Primärprävention konnte keine Verlängerung des Gesamt-Überlebens für die Bestimmung von CA-125 und bildgebender Diagnostik in der Nachsorge gezeigt werden. lediglich therapie- und krankheitsfreies Intervall werden dadurch verkürzt (Rustin, Gordon J S et al. 2010).

Weltweite Studien belegen die Daten der deutschen AGO hinsichtlich eines gültigen Nachsorgeprotokolls und bestätigen die Variabilität der Empfehlungen, da bisher kein evidenzbasiertes und einheitliches Schema existiert. So befragten Harmandayan, Gao et al. Mitglieder der *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) zu ihren Empfehlungen hinsichtlich der Nachsorge bei Patientinnen mit therapierten FIGO I-III Ovarialkarzinom. In den meisten Fällen wurde auch hier, entsprechend der deutschen Empfehlung, das persönliche Arztgespräch, eine Untersuchung des Beckens und die Bestimmung von CA-125 angegeben, wohingegen bildgebende Untersuchungen selten angefordert wurden (Harmandayan et al. 2011).

Dennoch wird in 70% der Patientinnen eine regelmäßige Bestimmung von CA-125 in der Nachsorge durchgeführt, was zu einer Verunsicherung der meisten Patientinnen führt (W. Meier 2009). In einer Umfrage der NOGGO und AGO zur Evaluation der Erwartungen und Wünsche in der Nachsorge von Patientinnen mit Ovarialkarzinom war

für 60% der Patientinnen bei der Primärdiagnose und für 67% der Patientinnen mit Rezidiv die Bestimmung des Tumormarkers einerseits mit der größten Sicherheit, andererseits in 16% (Primärdiagnose) und 26% (Rezidiv) auch mit der größten Angst verbunden. Da durch eine früh eingeleitete, durch CA-125-Anstieg indizierte Chemotherapie kein Überlebensvorteil für die Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms entsteht bzw. mit einer Rezidivtherapie ohne Nachteil bis zu einer klinischen Symptomatik abgewartet werden kann, sollte die Tumormarkermessung mit jeder Patientin sorgfältig abgewogen werden (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Insbesondere die größere Therapielast bei einem frühen Einsatz der Chemotherapie nach CA-125-Erhöhung sollte gegenüber der Patientin erwähnt werden (W. Meier 2009). Demnach besteht für die Patientinnen in der Nachsorge sowohl die Möglichkeit von regelmäßigen CA-125-Messungen als auch von Bestimmungen erst nach Auftreten von klinischen Symptomen (Rustin, Gordon J S et al. 2010).

### **1.3. Der Tumormarker CA-125 in der gynäkologischen Onkologie**

Ein idealer Tumormarker dient im Allgemeinen zur Früherkennung und Definition von Risikogruppen. Tumore können dadurch lokalisiert werden und es besteht eine Korrelation zum histologischen Typ und Tumorstadium. Weiterhin stellt er einen Parameter zur Beurteilung der Prognose, des Therapieansprechens und der Radikalität der Primärtherapie dar. Eine der wichtigsten Funktionen ist die Früherkennung von Rezidiven (W. Meier 2009).

Der bis heute wichtigste Tumormarker des epithelialen Ovarialkarzinoms ist das hochmolekulare Glykoprotein carcinoembryonisches Antigen 125 (CA-125) (Jacobs und Bast 1989) (Sehouli et al. 2003) (Markman 1997). Dabei ist eine Erhöhung von CA-125 als ein Ausdruck für die Größenzunahme des Tumors sowohl im makroskopischen als auch bereits im mikroskopischen Bereich anzusehen (Markman 2009), wodurch die Veränderungen des Markers in der Regel den klinischen Verlauf widerspiegeln (W. Meier 2009). Analog konnte gezeigt werden, dass höhere FIGO-Stadien auch mit höheren CA-125-Werten im Blut korrelierten (W. Meier 2009). So ergaben sich je nach Studie eine Sensitivität von CA-125 zwischen 50-60% (Sarojini et al. 2012) und eine Spezifität, die vor allem bei fortgeschrittenen Stadien FIGO III-IV (80-90%) hoch war, jedoch geringer (50%) bei Stadium I (Sehouli et al. 2003).

Indikationen, bei denen Patientinnen von einer Messung des Tumormarker CA-125 profitieren, sind derzeit die Verlaufskontrollen unter First-Line- und unter Second-Line-Chemotherapie<sup>5</sup> (W. Meier 2009) (Sarojini et al. 2012). Nicht geeignet ist eine Bestimmung im Abstand von weniger als 4 Wochen und in verschiedenen Laborinstituten, Bestimmungen als Verlaufskontrolle unter ausschließlich symptomatischer Therapie und innerhalb der ersten zwölf Monate bei Patientinnen, die nicht R0 operiert werden konnten (W. Meier 2009).

Die Bestimmung von CA-125 wird in Studien zusätzlich in folgenden Situationen eingesetzt: präoperativ in Ergänzung zum transvaginalen Ultraschall zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Prozessen im Becken (Jacobs und Bast 1989), als Prognosefaktor im Rezidivfall (Markman et al. 2006a) und als Parameter hinsichtlich Therapieansprechen, insbesondere der Chemotherapie (Molina et al. 2011) (Niloff 1988) (Maggino und Gadducci 2000). Niloff et al. haben dazu vor und im Verlauf nach Second-look-Operationen die CA-125-Werte bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom gemessen. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen mit CA-125-Werten über 35 U/ml in 60% innerhalb von 4 Monaten ein Rezidiv erlitten, während sich bei Werten unter 35 U/ml nur in 5% wieder ein Tumor entwickelte. In 94% der Fälle stieg der CA-125-Wert mit einer Lead Time von 3 Monaten an, bevor die Patientinnen klinische Symptome entwickelten (Niloff et al. 1986). Anhand des vor Chemotherapie gemessenen CA-125-Wertes kann auch das Risiko für ein nachfolgendes Rezidiv abgeschätzt werden. Patientinnen mit einem CA-125-Wert unter 10 U/ml hatten dabei ein besseres progressionsfreies Überleben als Patientinnen mit höheren Werten. Bei Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom in kompletter klinischer Remission nach Operation, war selbst ein stetiger Anstieg des CA-125 im unteren Bereich mit einem Rezidiv assoziiert (Markman et al. 2006b). In einer Studie von Grivas et al. zeigte sich, dass postoperativ erhöhte CA-125-Werte einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben, jedoch nicht auf das Gesamtüberleben hatten (Grivas et al. 2010). Ein Abfall von >75% des CA-125-Ausgangswertes nach zytoreduktiver Operation war demnach mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben assoziiert (Yoo et al. 2008).

---

<sup>5</sup> Bei Erhöhungen im Rahmen der sehr toxischen First-Line-Chemotherapie ist ein Abbruch nach dem 3. Zyklus zu erwägen, in der Second-Line-Chemotherapie eine Umstellung auf andere Zytostatika zu bedenken.

Mit einer mittleren Lead Time von 3,2 Monaten geht der Anstieg von CA-125 der klinischen Symptomatik voraus (W. Meier 2009) (Rustin et al. 1996). Rustin et al. zeigten, dass diese Lead-Time für 70% der Fälle zutrifft. Insbesondere sagen erhöhte CA-125-Werte mit einer Sensitivität von 80-90% eine Progression voraus (Rustin et al. 1996). Dadurch erhofft man sich, eine so wichtige frühe Diagnosestellung zu erreichen und damit das Gesamtüberleben und die 5-Jahres-Überlebensrate, die sich bereits in den letzten 20 Jahren von 37% auf 46% verbesserte (Bast 2010), weiter zu erhöhen (Sarojini et al. 2012). Bisher konnte ein solcher Einfluss von CA-125 in Studien jedoch nicht gezeigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Auch für eine frühere CA-125-induzierte Chemotherapie im Rezidivfall ergibt sich für die Patientinnen kein Überlebensvorteil, jedoch eine Verschlechterung der Lebensqualität (W. Meier 2009) (Rustin, Gordon J S et al. 2010).

Bei muzinösen Tumoren empfiehlt sich bei negativem CA-125 hingegen die zusätzliche Bestimmung von CA 72-4. Eine Aussage über die Prognose ist insbesondere vom postoperativen Tumorrest abhängig (W. Meier 2009). CA-125-Werte am Ende der Chemotherapie sind bei diesem Subtyp zwar diskreter erhöht als bei anderen pathologischen Subtypen, sind jedoch ebenso mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert (Tian et al. 2009).

Ein Problem stellt die Höhe des Schwellenwerts von CA-125 dar. Frühe Untersuchungen von Niloff et al. setzten die obere Grenze bei 35 IU/ml an (Niloff 1988). In Abhängigkeit des Schwellenwertes ergeben sich unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten. Bei einem cut-off-Wert von 35 IU/ml erhält man eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 65% (W. Meier 2009). Bese et al. forderten jedoch eine Herabsetzung des Schwellenwerts auf 20 U/ml, da auch bei niedrigeren Werten Tumoren vorhanden waren. Für Sensitivität und Spezifität ergaben sich dabei leicht niedrigere Werte von 79% und 65% (Beşe et al. 1997). Eine Erhöhung des Schwellenwerts führt zu einer Verbesserung der Spezifität bei gleichzeitiger Erniedrigung der Sensitivität (W. Meier 2009). Rustin et al. legten dagegen keinen definitiven Schwellenwert fest, sondern zeigten, dass monatliche Messungen kostspielige Interventionen vermeiden können. Zwei erhöhte CA-125-Werte über 100 IU/ml, die sich in einem Zeitraum von mind. 56 Tagen nicht halbieren oder eine Erhöhung von 25% zwischen zwei Werten wurden als Kriterien für eine Progression angewendet. Bei 12 von 13 Patientinnen mit Erhöhung der CA-125-Werte entwickelte sich auch klinisch eine Progression. Die Vorhersage des CA-125-Wertes war in acht

Fällen falsch-negativ, nur in einem Fall falsch-positiv (Rustin 1996). Mehrere Autoren sprechen zudem bereits bei steigenden CA 125-Werten innerhalb des normalen Bereichs von einer Progression (Crawford und Peace 2005) (Santillan et al. 2005). Dennoch zögern die Autoren bei dieser Konstellation die Indikation zu einer toxischen Therapie zu stellen (Santillan et al. 2005). Selbst ausreichende Belege (Phase III-Studie) für die These, dass Patientinnen zu diesem Zeitpunkt von der Durchführung eines PET-CTs profitieren, liegen bisher noch nicht vor (Markman 2006).

Einschränkungen im alleinigen Nutzen von CA-125 ergeben sich weiterhin insbesondere durch eine geringe Spezifität. Erhöhte CA-125-Werte finden sich demnach nicht nur bei Ovarialkarzinomen, sondern auch auch bei Tumoren verschiedener anderer epithelialer (Endometrium-, Zervix-, Lungenkarzinom) und nicht-epithelialer Malignome, sowie auch in gutartigen Prozessen wie Ovarialzysten, Tuboovarialabszess, Uterus myomatosus und Endometriose sowie bei internistischen Erkrankungen wie Leber- und Nierenversagen, Aszites, Mitralstenose, Pleuritis, Perikarditis, Peritonealreizungen und Ödemen (Molina et al. 2011) (W. Meier 2009). Ebenso zeigen sich bei Schwangerschaft und Menstruation Werte über dem Normalbereich (Jacobs und Bast 1989). Mehrere Studien ergaben außerdem, dass CA-125 in 20% der Ovarialkarzinomen nicht exprimiert wird. Als alleiniger Parameter im Screeningverfahren kann CA-125 daher nicht in Erwägung gezogen werden (Molina et al. 2011) (Vuento et al. 1997). Zudem fehlen bis jetzt Belege, dass CA-125 in Verbindung mit Ultraschalluntersuchungen als universelles Screeningprogramm eingesetzt werden kann, um Mortalität und Morbidität zu reduzieren (NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer 1995). Möglichkeiten zur Verbesserung der Spezifität liegen in der Erstellung eines geeigneten Schemas, das das Risiko für ein Ovarialkarzinom berechnet. Eine Erhöhung der Sensitivität könnte durch eine Kombination mehrerer Biomarker erreicht werden. (Bast 2004). Die Identifikation neuer Biomarker zur frühen Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms ist daher zentraler Gegenstand aktueller Studien. Neben der körperlichen Untersuchung und bildgebenden Verfahren wird nach einem leicht zu objektivierenden Parameter geforscht, der zudem noch kostengünstig zu erheben ist (Crayford et al. 2000), wie etwa im Urin (Das und Bast 2008). Als weitere Biomarker wurden insbesondere HE4, humane Kallikrein-Subtypen, Tetranectin, CASA (Cancer Associated Aerum Antigen) und ICTP (Carboxyterminal telopeptide of type I collagene) identifiziert.

Als eine der vielversprechendsten Ergänzungen zu CA-125 wurde humanes Epididymales Protein 4, HE4, vorgestellt. HE4 gehört zur Familie der Protease-Inhibitoren, die vornehmlich von Zellen des serösen und endometrioiden Ovarialkarzinoms sezerniert werden und im Blut der Patienten per Enzym-Immunoassay nachgewiesen werden können. Ebenso wie CA-125 ist jedoch auch HE4 nicht spezifisch für Ovarialkarzinome, sondern es finden sich erhöhte Werte bei Adenokarzinomen des Endometriums und der Lunge. Diskutiert werden ebenso steigende Werte bei Nierenversagen und Ödemen. Untersuchungen zu HE4 als Alternative zu CA-125 zeigten, dass HE4 höhere Konzentrationen bei Ovarialcarcinomen erreicht als in anderen Tumoren (Lenhard et al. 2011). Die Mehrzahl der Publikationen bestätigen HE4 alleine die bessere Sensitivität, insbesondere in frühen Krankheitsstadien, bei hoher Spezifität von 95% (Sarojini et al. 2012). In Kombination mit CA-125 steigt die Sensitivität auf 76% bei gleichbleibend hoher Spezifität. Ein Vorteil von HE4 ist insbesondere die im Vergleich zu CA-125 größere Lead-Time (Havrilesky et al. 2008). Beide Tumormarker, HE4 und CA-125, standen in Relation zu Tumorstadium und histologischer Klassifikation, worunter in muzinösen Tumorentitäten die geringsten Konzentrationen gemessen wurden (Lenhard et al. 2011). So stellt HE4 eine aussichtsreiche Ergänzungsuntersuchung zur Verbesserung des Diagnosezeitpunkts dar (Sarojini et al. 2012).

Die Ergebnisse der HE4-Studien führten zu der Entwicklung von ROMA (risk of ovarian malignancy algorithm), einem Algorithmus, der Patientinnen mit tumorösen Veränderungen im Becken aufgrund der Werte von HE4 und CA125 einer Niedrig- oder Hoch-Risiko-Gruppe zuordnet (Sarojini et al. 2012). ROMA besteht mit einer sehr hohen Sensitivität (90,1%), sollte jedoch nur bei postmenopausalen Frauen zur Anwendung kommen. Zur Einschätzung des Risikos, an Ovarialkarzinom erkrankt zu sein, sollte daher zunächst der HE4-Spiegel bestimmt werden. Werte über 150pmol/l bedeuten ein hohes Risiko, bei normalen HE4-Werten und erhöhten CA-125-Werten sollte dann der ROMA-Algorithmus zum Einsatz kommen (Molina et al. 2011). Verschiedene Autoren schränken in ihren Publikationen den Nutzen der ROMA-Kombination weiter ein, indem sie zeigten, dass die erhöhte Sensitivität hinsichtlich der Differenzierung von Raumforderung der Adnexe im Vergleich zu der alleinigen Bestimmung von CA-125 ausschließlich für das sehr frühe Stadium FIGO I bestünde (Lenhard et al. 2011) (Moore et al. 2008).

Weitere Hoffnungen ruhen auf der Bestimmung von humanem Kallikrein, insbesondere der Subtypen 5, 8 und 13. hK5 ist eine Serinprotease, die von hormonell aktivem Gewebe wie Mamma und Ovar unter der Regulation von Östrogen und Progesteron sezerniert wird. Nachdem erhöhte Expression von hK5-Genen bei Patientinnen mit Ovarial- und Mammakarzinomen gefunden wurde, entwickelten Yousef, Polymeris et al. eine hK5-spezifische Nachweismethode im Serum der Patientinnen anhand ELISA-Immunoassays. Die höchsten Werte wurden dabei in Haut, Brust, Speicheldrüsen und Ösophagus gefunden. hK5 wird insbesondere deswegen als möglicher Indikator bezeichnet, da sich nur bei Patientinnen mit Ovarial- und Mammakarzinom erhöhte Werte sowohl in Serum als auch in Aszitesflüssigkeit und Gewebeproben finden (Yousef et al. 2003). Eine weitere Studie zeigt, dass Patientinnen mit hK5 positiven Tumoren, ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, erhöhte Mortalität sowie ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv haben. Insbesondere bei Karzinomen FIGO III/IV und Grading 3 stellt hK5 einen unabhängigen Faktor zur Beurteilung der Prognose dar. In der Höhe der Werte zeigt sich zudem eine signifikante Korrelation mit erhöhten CA-125-Werten, was in Zusammenschau aller Ergebnisse von den Autoren als Beleg dafür gewertet wird, dass erhöhte hK5-Werte ein Indikator für aggressivere Formen der epithelialen Ovarialkarzinome darstellen (Diamandis et al. 2003). Ebenso korrelieren erhöhte Konzentrationen von hk8 im Serum mit einer Progression des Tumors, hohe Werte in Aszitesflüssigkeit dagegen mit einem besseren PFS (Kishi et al. 2003). Scorilas, Borgono et al. zeigten, dass die Expression von hK13 beim Ovarialkarzinom, im Gegensatz zu hk5, mit einem längeren PFS und Gesamtüberleben sowie einem verringerten Rezidivrisiko assoziiert ist, da insbesondere in frühen Stadien und nach R0-Resektion höhere Werte im ovariellen Gewebe gemessen wurden (Scorilas et al. 2004) (Dorn et al. 2007).

Ein weiterer Marker, der bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhöht ist, stellt CASA (Cancer associated serum Antigen) dar. Durch die Kombination konnte die Spezifität erhöht werden, so dass die Entdeckung von Ovarialkarzinomen dadurch verbessert werden kann, die Sensitivität blieb jedoch gleich (Shouli et al. 2003). Ebenso wie CASA korreliert Tetranection zwar mit dem FIGO-Stadium und lässt eine klinische Entscheidung zwischen benignen und weit fortgeschrittenen malignen Stadien zu, keiner der beiden Marker hat jedoch ausreichende zusätzliche diagnostische Wertigkeit (Hogdall et al. 2000). ICTP (Carboxyterminal telopeptide of type I collagene) bildet

hier eine Ausnahme. Dieser Marker ist alleinig aussagekräftiger als in Kombination mit CA-125 (Santala et al. 2004).

## 2. Problemstellung

Die Nachsorge des Ovarialkarzinoms stellt, wie in obigen Abschnitten dargelegt, hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt. Die Erarbeitung eines hoch sensitiven und spezifischen Protokolls zur frühzeitigen Detektion von Rezidiven beim Ovarialkarzinom ist weiterhin Zielpunkt vieler Studien. Insbesondere dem Stellenwert der Bestimmung von CA-125 kommt dabei weiterhin eine zentrale Rolle zu, denn ein Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte durch die Bestimmung von CA-125 bisher nicht nachgewiesen werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Auch der Vorteil einer frühzeitigen Rezidivtherapie, die durch einen vorzeitigen Verdacht durch CA-125-Erhöhung eingeleitet wird, konnte von Rustin et al. bisher nicht belegt werden. Vielmehr fand dadurch eine Einschränkung der Lebensqualität statt (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Fleming et al. zeigten jedoch, dass das Intervall zwischen CA-125-Erhöhung und operativer Rezidivtherapie einen Einfluss auf das Outcome der sekundären zytoreduktiven Operation hat. Je länger das Intervall zwischen CA-125-Erhöhung und sekundärer zytoreduktiver Operation war, desto eher konnte nur ein suboptimales Debulking erreicht werden, pro Woche Verzögerung erhöht sich dabei die Wahrscheinlichkeit des suboptimalen Debulkings um 3% (Fleming et al. 2011).

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der Bestimmung von CA-125 in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms zu untersuchen und besser einordnen zu können. Insbesondere der Einfluss einer regelmäßigen Tumormarkerbestimmung auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben ist ein Endpunkt der Studie. Weiterhin sollen in dieser Arbeit die Methoden des Rezidivverdachts erfasst werden sowie die Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht, Rezidivnachweis und Rezidivtherapie für Patientinnen mit regelmäßiger CA-125-Bestimmung und ohne regelmäßige CA-125-Bestimmung gegenübergestellt werden. Es stellt sich dabei insbesondere die Frage, ob ein frühzeitiger Verdacht durch CA-125-Anstieg einen signifikanten Vorteil gegenüber den Methoden der klassischen Nachsorge besitzt und damit eine Rechtfertigung zur seriellen Bestimmung bietet. Ein weiterer Endpunkt der Studie ist die Untersuchung der CA-125-Höhe zu verschiedenen Zeitpunkten und deren Einfluss auf das Überleben. Abschließend soll anhand eines Fragebogens die Wünsche der Patientinnen an die Nachsorger verdeutlicht werden, um so unter Einbeziehung der Lebensqualität der Patientinnen ein Protokoll zur Nachsorge des Ovarialkarzinoms an der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar München zu entwickeln.

### **3. Material und Methodik**

Um die Wertigkeit der Tumormarkerbestimmung in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms zu untersuchen, wurde eine retrospektive systematische Analyse von Patientinnen (n=96) mit mindestens einem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms durchgeführt. Der Datensatz umfasste die während der Jahre 2009-2011 im interdisziplinären Tumorboard der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar, München vorgestellten Patientinnen. Als Ende des Beobachtungszeitraumes wurde Februar 2014 festgesetzt. Zur aussagekräftigeren Evaluation der Tumormarkerbestimmung wurden die Patientinnen anhand der Regelmäßigkeit der CA-125-Messung in eine Interventionsgruppe (n=28) und eine Vergleichsgruppe (n=68) eingeteilt. Anschließend wurden die Zeitintervalle zwischen Datum des Rezidivverdachts, des Rezidivnachweises und der Rezidivtherapie in Tagen erfasst und verglichen. Weiterhin wurde das therapie- und rezidivfreie Intervall in Tagen in den beiden Patientinnenkollektiven untersucht, ebenso die Höhe des Tumormarkers zu den Zeitpunkten Rezidivverdacht, Rezidivnachweis, erste auffällige Bildgebung und nach Abschluss der Primärtherapie ermittelt. Abschließend wurde anhand Kaplan-Meier-Kurven eine Überlebensanalyse in Interventions- und Vergleichsgruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens durchgeführt.

#### **3.1. Grundlagen und Definitionen der retrospektiven Analyse**

Zunächst wurden im interdisziplinären Tumorboard der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar Patientinnen mit mindestens einem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms identifiziert. Dabei fanden sich n=100 Patientinnen im Zeitraum von 2009-2011. Neben den Informationen aus dem interdisziplinären Tumorboard der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar, der zugehörigen Akten der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar München und des Tumorregisters München wurden telefonisch Daten von den jeweiligen mit der Nachsorge vertrauten niedergelassenen Ärzten erhoben. Bei allen Patientinnen fand im Intervall von 3 Monaten eine Arztkonsultation statt, bestehend aus einer ausführlichen Anamnese, körperlicher Untersuchung, palpatorischer Tastuntersuchung und transvaginaler Sonografie bzw. Sonografie des Abdomens. Bei n=4 Patientinnen konnten keine zusätzlichen Daten zu den Informationen aus dem

Tumorboard erfasst werden, so dass in die folgenden Analysen n=96 Patientinnen eingegangen sind.

Folgende Erfassungen wurden hinsichtlich der CA-125-Werte durchgeführt: Häufigkeit der regelmäßigen Bestimmung von CA-125 in der Nachsorge, Häufigkeit der Werte über Norm bei Rezidivnachweis, Höhe zu den Zeitpunkten Rezidivverdacht/ Rezidivnachweis/ erste auffällige Bildgebung/ nach Abschluss der Primärtherapie (=postinterventionell). Die Bestimmung von CA-125 wurde in dieser Arbeit als regelmäßig definiert, wenn mindestens 2 Werte von CA-125 vor Rezidivverdacht vorliegend waren. Als CA-125-Schwellenwert zur Definition des Normbereichs wurde ein Wert von 35 IU/ml verwendet, die CA-125-Bestimmung fand in allen Fällen anhand der Roche®-Methode statt. Im Falle der Angabe, dass CA-125 nach Abschluß der Primärtherapie im Normbereich war, jedoch ein definitiver Zahlenwert nicht vorliegend war, wurde mit einem CA-125 Wert von 15 IU/ml gerechnet.

Die Zeitintervalle zwischen Datum des Rezidivverdachts, des Rezidivnachweises und der Rezidivtherapie sowie das therapie- und rezidivfreie Intervall und das Intervall bis zur ersten auffälligen Bildgebung wurden in Tagen ermittelt. Die letztgenannten Intervalle wurden dabei ausgehend vom Datum des Endes der Primärtherapie berechnet. Weiterhin wurde die Lead Time als Zeit zwischen CA-125-Anstieg und erster auffälliger Bildgebung in Tagen untersucht. Dabei wurde das Datum, zu dem der CA-125-Wert im Verlauf erstmalig den zweifachen Wert des postinterventionellen Ausgangswerts übertraf, als Datum des Tumormarkeranstiegs definiert. Bei fehlendem postinterventionellen Ausgangswert von CA-125 wurde stattdessen das Datum der ersten normüberschreitenden Messung von CA-125 verwendet. Das Gesamtüberleben wurde als Anzahl der vergangenen Monate ab Erstdiagnose bis zum Tod bzw. Ende des Beobachtungszeitraumes definiert. Das rezidivfreie Überleben wurde als Anzahl der Monate ab Ende der Primärtherapie bis zum Datum des Rezidivnachweises festgesetzt.

Anhand des rezidivfreien Intervalls wurden die Patientinnen mit Frührezidiv und Spätrezidiv erfasst. Diese Arbeit definiert das rezidivfreie Intervall als den Zeitraum zwischen Ende der Primärtherapie und dem gesicherten Rezidivnachweis. Ein solcher Zeitraum von <6 Monate wird in dieser Arbeit als Frührezidiv bezeichnet, ein Zeitintervall von mehr als 6 Monaten folglich als Spätrezidiv.

Um die Häufigkeit der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten im Gesamtkollektiv und den beiden Subgruppen zu untersuchen, wurden die verschiedenen Methoden, die zum Rezidivverdacht bzw. zum Rezidivnachweis bei den Patientinnen führten, in 6 Hauptgruppen eingeteilt: Rezidivverdacht bzw. –nachweis durch CA-125-Anstieg (1), Rezidivverdacht bzw. –nachweis durch klinische Symptomatik (2), Rezidivverdacht bzw. –nachweis durch die klassische Nachsorge (3), Rezidivverdacht bzw. –nachweis durch apparative Methoden (4), Rezidivverdacht bzw. –nachweis durch eine Kombination o.g. Methoden mit CA-125-Anstieg (5) und Rezidivverdacht bzw. –nachweis durch eine Kombination o.g. Methoden ohne CA-125-Anstieg (6). Dabei wurde ein Anstieg von CA-125 wiederum als ein Wert über der Norm ( $>35$  U/ml) oder als ein mind. zweifacher Wert des postinterventionellen Werts definiert. Zur klassischen Nachsorge wurden die gynäkologische Tastuntersuchung, transvaginale Sonografie und Sonografie des Abdomens gezählt, zu den apparativen Methoden CT, PET-CT und MRT.<sup>6</sup> Zur Subgruppe (5) wurden die Kombinationen CA-125 und Klinik, CA-125 und klassische Nachsorge, CA-125 und apparative Methoden, CA-125 und Klinik und apparative Methoden sowie CA-125 und klassische Nachsorge und apparative Methoden gezählt. In der Subgruppe (6) wurden die Kombinationen Klinik und klassische Nachsorge, Klinik und apparative Methoden, Klassische Nachsorge und apparative Methoden sowie Klinik und klassische Nachsorge und apparative Methoden zusammengefasst.

Vergleiche des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens wurden in Hinblick auf das Thema der Dissertation zwischen Vergleichs- und Interventionsgruppe durchgeführt. Weiterhin wurden im Gesamtkollektiv allgemeine Prognosefaktoren wie FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, Resektionsstatus, Anzahl der Rezidive, Rezidivtherapie und Rezidivzeitpunkt untersucht.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in dieser Arbeit als das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Rezidivnachweis definiert. Ebenso erfolgte die Berechnung des medianen Follow-ups der Patientinnen, die zum Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren. Das mediane Follow-up wurde dabei ausgehend vom Ende der Primärtherapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraums berechnet.

---

<sup>6</sup> Im Falle des Rezidivnachweises wurden zusätzlich die Methoden Farbduplexsonografie und die Zystoskopie in die Gruppe der apparativen Methoden eingeschlossen.

Eine Übersicht über die erhobenen Daten, die für diese Arbeit zu den Patientinnen zusammengestellt wurden, findet sich im Anhang (8.1).

### **3.1.1. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics Version 21.0 für Microsoft Windows 21.0 (SPSS Inc., Armonk, NY: IBM Corp.) und in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat. Alexander Hapfelmeier, Institut für Statistik und Epidemiologie, Grillparzerstr. 18, 81675 München. Die deskriptive univariate Datenanalyse wurde anhand absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Mittelwerten, Median und Standardabweichung durchgeführt. Hierbei wurde zur Beurteilung statistisch signifikanter Unterschiede von Mittelwerten der Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet. Die Schätzung der Überlebensdaten basierte auf der Kaplan-Meier-Methode, zur Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede wurde der Log-Rank-Test eingesetzt. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit auf 5% festgelegt.

### **3.2. Grundlagen und Definitionen des prospektiven Protokolls**

Der Entwicklung des prospektiven Nachsorgeprotokolls wurde in erster Linie ein Fragebogen an die Patientinnen der retrospektiven Analyse zugrunde gelegt. Im Januar 2014 wurden Fragebögen an 44 Patientinnen (n=44) verschickt, die sich nach Recherche im Tumorregister und den Akten der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar noch in der Nachsorge befanden. Der Fokus des eigens entworfenen Fragebogens lag dabei auf der Erfassung der Lebensqualität der Patientinnen während der Nachsorge sowie die Wünsche und Anforderungen an Untersuchungen von Patientenseite aus. Zudem wurden die Gründe der Tumormarkerbestimmung durch den Fragebogen ermittelt. Weiterhin wurde eine Analyse möglicher Zusammenhänge im Krankheitsverlauf hinsichtlich der gegebenen Antworten durchgeführt. Folgende Parameter wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Sicherheitsgefühl während der Nachsorge, den heutigen Gesundheitszustand und die heutige Lebensqualität untersucht: Rezidivtherapie, Anzahl der Chemotherapien ab Rezidiv, aktuelle Therapie, regelmäßige Bestimmung von CA-125. Bei den Patientinnen, die durch die

Bestimmung des Tumormarkers die meiste Sicherheit erfahren hatte, wurden die Faktoren regelmäßige Bestimmung von CA-125 und Höhe von CA-125 über Norm zum Zeitpunkt des Rezidivs bewertet.

Der vollständige Fragebogen liegt im Anhang (9.2.) bei.

### **3.2.1. Statistische Auswertung**

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte anhand des Statistikprogramms SPSS Statistics Version 21.0 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Armonk, NY: IBM Corp.). Die univariate Analyse wurde anhand Häufigkeiten der gegebenen Antworten durchgeführt. Dabei wurden die Prozentangaben bei Mehrfachantworten<sup>7</sup> in dieser Arbeit als Prozent der Fälle angegeben. Dies bedeutete in diesem Zusammenhang einen Bezug auf die Summe der Befragten, die mindestens eine Antwort gegeben haben und nicht einen Bezug auf die Summe aller gegebenen Antworten. Bivariate Analysen wurden anhand Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Auswertung ebenfalls auf 5% festgelegt.

---

<sup>7</sup> Mehrfachantworten waren bei folgenden Fragen möglich: Frage 4, 8, 10, 12, 14, 17, 24 und 26.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse der retrospektiven Analyse

#### 4.1.1. Deskriptive Analyse

##### Charakteristik des Gesamtkollektivs

N=96 Patientinnen mit mindestens einem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms wurden in diese Studie eingeschlossen. Im Folgenden soll zunächst die Charakteristik des Gesamtkollektivs beschrieben werden. In 66% der Fälle (n=63) wurde die Erstdiagnose in FIGO IIIC gestellt, histopathologisch waren seröse Adenokarzinome (81%) vorrangig, am häufigsten gering bis schlecht differenziert (73%). Die Primärtherapie setzte sich in 95% der Fälle leitliniengerecht aus einer Operation und einer adjuvanten Chemotherapie zusammen. Postoperativ konnte bei ca. der Hälfte der Patientinnen (51%, n=42) makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden, bei 49% der Patientinnen (n=40) waren nach einem primären zytoreduktiven chirurgischen Eingriff noch Tumorrreste vorhanden. Die adjuvante Chemotherapie erfolgte in 89% der Fälle als Standardtherapie von 4-6 Zyklen Carboplatin/Taxol oder Carboplatin mono. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3-5.

<b>FIGO-Stadium bei Erstdiagnose</b>		
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
FIGO IA-IIIC	11	11
FIGO IIIA-IIIB	10	10
FIGO IIIC	63	66
FIGO IV	12	13
Gesamt	96	100

**Tabelle 3 Häufigkeitsverteilung der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose**

<b>Primärtherapie</b>		
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
nur OP	5	5
OP und CTx	91	95
Gesamt	96	100

**Tabelle 4 Häufigkeitsverteilung der Primärtherapie**

<b>Resektionsstatus</b>		
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
R0	42	51,2

Makroskopischer Tumorrest R ≤ 1 cm	12	14,6
Makroskopischer Tumorrest R > 1 cm	28	34,1
Gesamt	82	100

**Tabelle 5 Resektionsstatus nach primärer Therapie**

<b>Einteilung der Rezidive</b>		
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Frührezidiv	20	20,8
Spätrezidiv	76	79,2
Gesamt	96	100

**Tabelle 6 Häufigkeitsverteilung von Früh- und Spätrezidiv**

Beim Großteil der Patientinnen (79,2%, n= 76) wurde ein Spätrezidiv diagnostiziert, bei ca. 20% der Patientinnen bereits 6 Monate nach abgeschlossener Primärtherapie (siehe Tabelle 6).

In der Mehrzahl der Fälle (67%) wurde zur Rezidivtherapie eine Second-Line-Chemotherapie durchgeführt, vorrangig mit Carboplatin/Taxol (20%) oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin (Caelyx®) (22%). In 23% der Fälle erfolgte eine zusätzlich eine Operation, in 5% der Fälle ausschließlich die operative Entfernung der Tumormasse. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelten 32% der Patientinnen ein zweites Rezidiv und 6% ein drittes Rezidiv. In der Mehrzahl der Fälle (61%) wurde jedoch nur 1 Rezidiv diagnostiziert (siehe Tabelle 7).

<b>Rezidivtherapie</b>		
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Keine Therapie	1	1
Nur OP	5	5
Nur CTx	64	67
OP und CTx	22	23
RTx und CTx	1	1
RTx	1	1
Fehlend	2	2
Gesamt	96	100

**Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung der Rezidivtherapie im Gesamtkollektiv**

In dieser Arbeit lag das progressionsfreie Überleben bei 32,05 Monaten, etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen (59,1%, n=52) waren zum Ende des Beobachtungszeitraums

verstorben. Für die sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums in der Nachsorge befindlichen Patientinnen ergab sich ein medianes Follow-up von 75,42 Monaten.

In der Nachsorge erfolgte in 55% der Fälle (n=53) die Bestimmung von CA-125<sup>8</sup>, bei 29% aller Patientinnen (n=28) konnte die Bestimmung als regelmäßig definiert werden.<sup>9</sup> Bei 35% des Patientinnenguts (n=30) war nur zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises ein CA-125-Wert vorliegend, in 78% (n=69) der Fälle lag der Wert zum Rezidivnachweis über der Norm<sup>10</sup>. In der Interventionsgruppe befanden sich damit n=28 Patientinnen, was einem Prozentsatz von 29% entspricht. In der Vergleichsgruppe waren 71% der Patientinnen (n=68).

	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Nicht regelmäßige Bestimmung von CA-125 = <b>Vergleichsgruppe</b>	68	71
Regelmäßige Bestimmung von CA-125 = <b>Interventionsgruppe</b>	28	29
Gesamt	96	100

**Tabelle 8 Häufigkeit der regelmäßigen Bestimmung von CA-125 in der Nachsorge**

#### Charakteristik der Vergleichs- und Interventionsgruppe

Über die Eigenschaften des Gesamtkollektivs wurde bereits berichtet. Eine Betrachtung der Verteilung o.g. Charakteristika in den beiden Gruppen, war jedoch insbesondere im Hinblick auf die Verteilung von Prognosefaktoren (FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, R0-Resektion) notwendig. Über 95% der Patientinnen (n=27) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Interventionsgruppe im FIGO-Stadium IIIC-IV, in der Vergleichsgruppe waren es dagegen nur 71% (n= 48). Hinsichtlich der Primärtherapie ergaben sich ähnliche Verteilung in Interventions- und Vergleichsgruppe. Die Primärtherapie bestand in 100% der Patientinnen der Interventionsgruppe (n= 28) bzw. 93% der Fälle der Vergleichsgruppe (n= 63) aus einer primären Operation und adjuvanter Chemotherapie. Jedoch wurden in der Vergleichsgruppe doppelt so viele R0-Resektionen erreicht als in der Interventionsgruppe (62% (n= 34) vs. 30% (n= 8)). Bei der Betrachtung des Zeitpunktes des Rezidivs fiel auf, dass zwar in beiden Gruppen die Anzahl der Spätrezidive

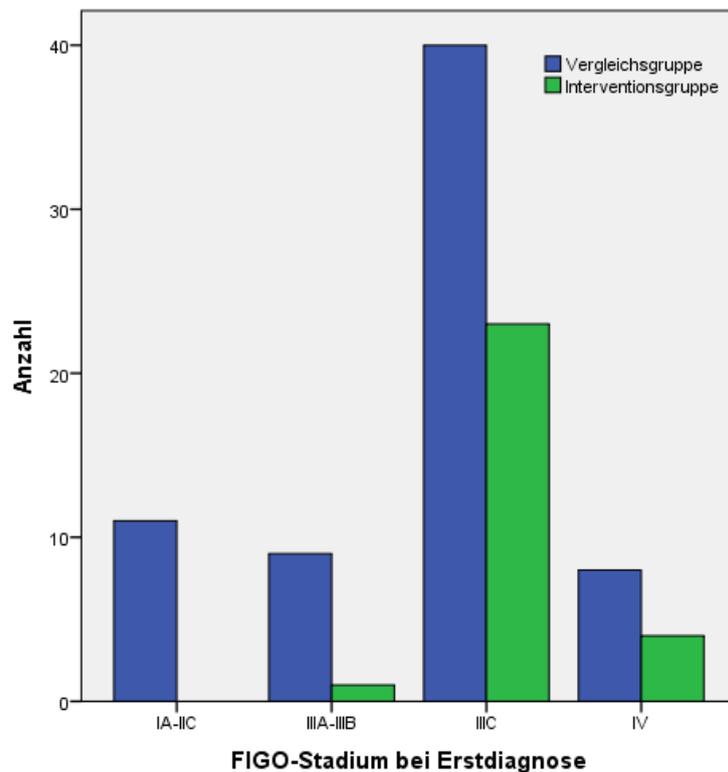
<sup>8</sup> Mindestens 1 Wert von CA-125 in der Zeit zwischen Ende der Primärtherapie und Rezidivnachweis war vorliegend.

<sup>9</sup> Diese Arbeit definiert die Bestimmung von CA-125 als regelmäßig, wenn mindestens 2 CA-125-Werte vor dem Nachweis eines Rezidivs bestimmt wurden.

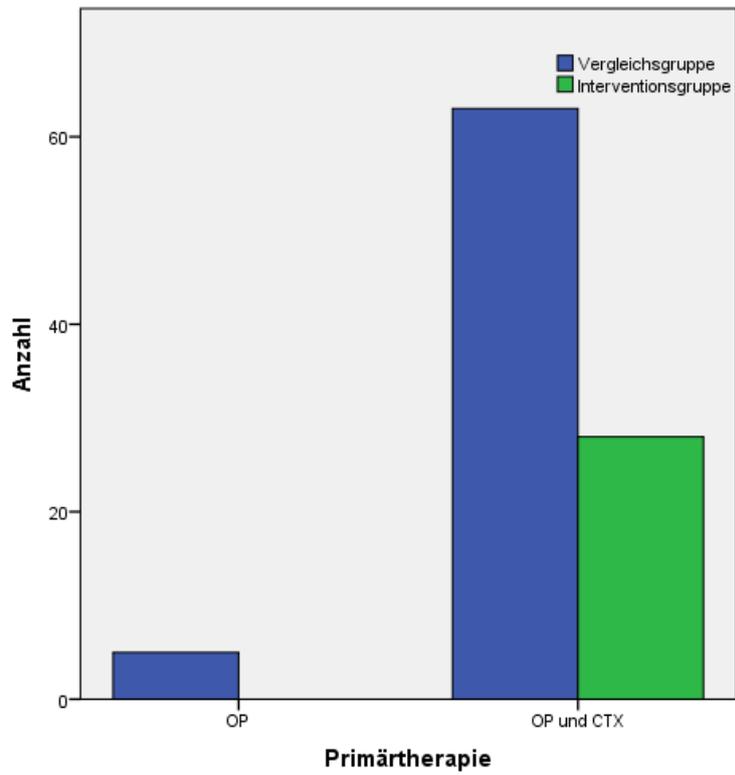
<sup>10</sup> Tabellen siehe Anhang

überwog, nämlich 64,3% in der Interventionsgruppe (n= 18) und 85,3% in der Vergleichsgruppe (n= 58). Der prozentuale Anteil der Frührezidive lag aufgrund der Gruppengröße der Interventionsgruppe jedoch deutlich höher in der Interventionsgruppe als in der Vergleichsgruppe (35,7% (n= 10) vs. 14,7% (n= 10)).

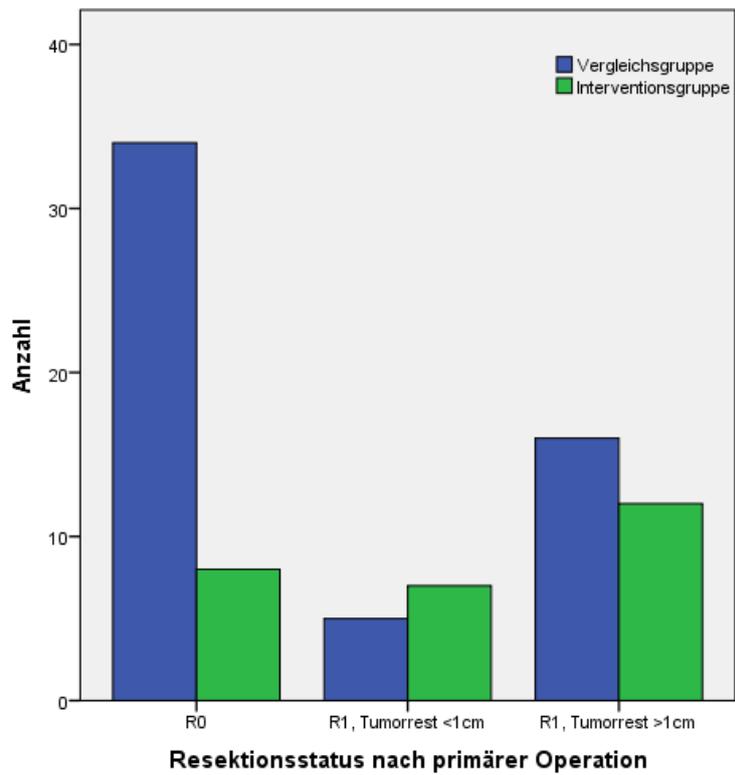
Sowohl in Intervention- als auch in der Vergleichsgruppe erhielten die Patientinnen im Rezidivfall zum Großteil eine Chemotherapie (IG: 85,7% (n= 24), VG: 60,6% (n= 40)). Bei 31,8% der Patientinnen der Vergleichsgruppe (n= 21) konnte das Rezidiv sowohl operativ als auch zytostatisch behandelt werden, in der Interventionsgruppe konnte dies nur bei einer Patientin durchgeführt werden (3,6%). Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 1-5 graphisch dargestellt.



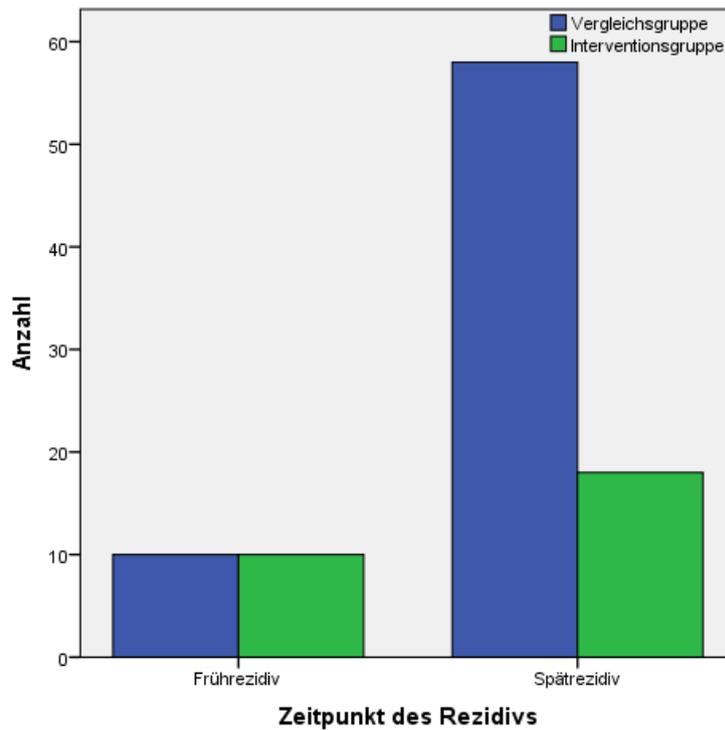
**Abbildung 1** Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose in Vergleichs- und Interventionsgruppe



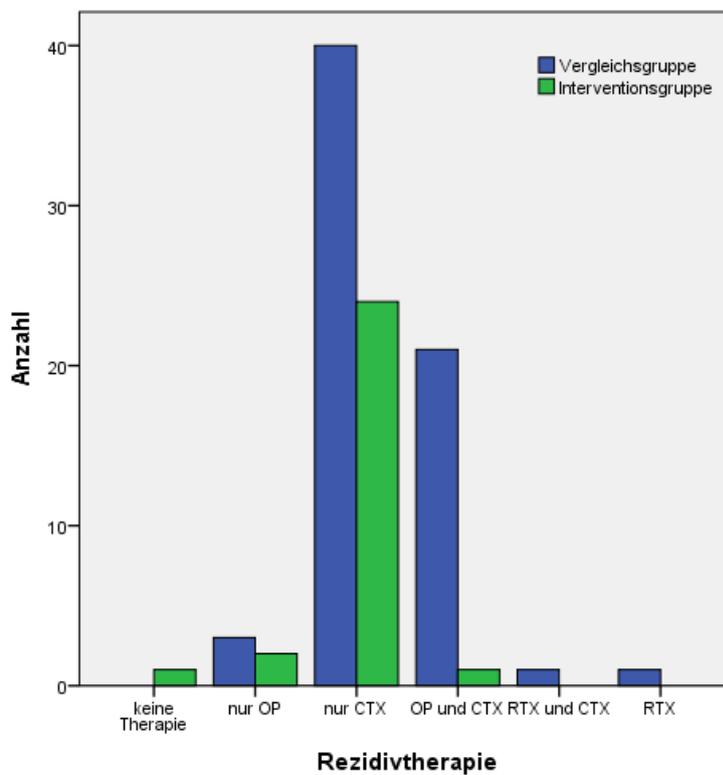
**Abbildung 2 Balkendiagramm zur Primärtherapie in Vergleichs- und Interventionsgruppe**



**Abbildung 3 Balkendiagramm zum Resektionsstatus in Vergleichs- und Interventionsgruppe**



**Abbildung 4 Balkendiagramm zur Rezidiveinteilung in Vergleichs- und Interventionsgruppe**



**Abbildung 5 Balkendiagramm zur Darstellung der Rezidivtherapie in Vergleichs- und Interventionsgruppe**

## Methoden des Rezidivverdachts und des Rezidivnachweises im Gesamtkollektiv

Der Verdacht auf ein Rezidiv wurde im Gesamtkollektiv in 22% der Fälle durch alleinigen CA-125-Anstieg gestellt, in 12% durch die klinische Symptomatik der Patientin, in 9% durch die klassischen Untersuchungen der Nachsorge (gynäkologische Tastuntersuchung, transvaginale Sonografie, Sonografie des Abdomens) und in 10% durch apparative Methoden (CT, PET-CT, MRT). Addiert man den Anteil von 17% der Fälle, in denen der Rezidivverdacht durch CA-125-Anstieg in Kombination mit weiteren o.g. Methoden geäußert wurde, so wurden in der Mehrzahl der Fälle der Verdacht auf ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms (39%) durch Erhöhungen von CA-125 geäußert. Die Kombination mehrerer Methoden ohne einen CA-125-Anstieg wies hingegen nur in 12% auf ein Rezidiv hin (siehe Tabelle 9).

Der Nachweis des Rezidivs hingegen erfolgte zum größten Teil (82%) durch apparative Methoden. Die Kombination mehrerer Methoden mit oder ohne CA-125-Anstieg führte lediglich in 6% der Fälle zu einer therapeutischen Intervention. In 3% der Fälle wurde nach auffälliger klassischer Nachsorge ein Rezidiv diagnostiziert (siehe Tabelle 10).

<b>Rezidivverdacht durch</b>		
	<i>N</i>	<i>Prozent</i>
Alleinige CA-125-Erhöhung	21	22
Klinische Symptome	12	12
Klassische Nachsorge	9	9
Apparative Methoden	10	10
Kombination mehrerer Methoden inkl. CA-125-Erhöhung	17	17
Kombination mehrerer Methoden ohne CA-125-Erhöhung	12	12
Zufallsbefund	2	2
Fehlend	13	14
Gesamt	96	100

**Tabelle 9 Häufigkeitsverteilung der Methoden des Rezidivverdachts im Gesamtkollektiv**

<b>Rezidivnachweis durch</b>		
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Alleinige CA-125-Erhöhung	0	-
Klinische Symptome	0	-
Klassische Nachsorge	3	3
Apparative Methoden	79	82
Kombination mehrerer Methoden inkl. CA-125-Erhöhung	6	6
Kombination mehrerer Methoden ohne CA-125-Erhöhung	6	6
LSK	2	0

Gesamt	96	100
--------	----	-----

**Tabelle 10 Häufigkeitsverteilung der Methoden des Rezidivnachweises im Gesamtkollektiv**

Methoden des Rezidivverdachts und des Rezidivnachweises in Vergleichs- und Interventionsgruppe

Bei der Betrachtung der Methoden des Rezidivverdachts in Interventions- und Vergleichsgruppe fiel auf, dass sowohl in der IG als auch in der VG die alleinige CA-125-Erhöhung die Methode mit dem prozentual größten Anteil darstellte. Damit stellte die alleinige CA-125-Erhöhung erwartungsgemäß den größten Anteil in der Interventionsgruppe dar. Die Patientinnen, die im Gesamtkollektiv durch die Methoden der klassischen Nachsorge auffielen, befanden sich alle in der Vergleichsgruppe (16,4% n= 9) (siehe Tabelle 11). Bei Betrachtung der Methoden des Rezidivnachweises war, wie bereits für das Gesamtkollektiv gezeigt, sowohl in Interventions- als auch in der Vergleichsgruppe der Rezidivnachweis zum Großteil durch apparative Methoden erfolgt (siehe Tabelle 12).

<b>Rezidivverdacht durch</b>	<b>Interventionsgruppe</b>		<b>Vergleichsgruppe</b>	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Alleinige CA-125-Erhöhung	10	35,7	11	20
Klinische Symptome	4	14,3	8	14,5
Klassische Nachsorge	0	0	9	16,4
Apparative Methoden	3	10,7	7	12,7
Kombination mehrerer Methoden inkl. CA-125-Erhöhung	8	28,6	9	16,4
Kombination mehrerer Methoden ohne CA-125-Erhöhung	3	10,7	9	16,4
Zufallsbefund	0	0	2	3,6
Gesamt	28	100,0	55	100,0

**Tabelle 11 Häufigkeitsverteilung der Methoden des Rezidivverdachts im Vergleich Interventionsgruppe und Vergleichsgruppe**

<b>Rezidivnachweis durch</b>	<b>Interventionsgruppe</b>		<b>Vergleichsgruppe</b>	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
Alleinige CA-125-Erhöhung	0	-	0	-
Klinische Symptome	0	-	0	-
Klassische Nachsorge	1	3,6	2	2,9
Apparative Methoden	24	85,7	55	80,9
Kombination mehrerer Methoden inkl. CA-125-Erhöhung	2	7,1	4	5,9
Kombination mehrerer Methoden ohne CA-125-Erhöhung	1	3,6	5	7,4
LSK	0	-	2	2,9

Gesamt	28	100,0	68	100,0
--------	----	-------	----	-------

**Tabelle 12 Häufigkeitsverteilung der Methoden des Rezidivnachweises im Vergleich Interventionsgruppe und Vergleichsgruppe**

Ermittlung der Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht, Rezidivnachweis und Rezidivtherapie am Gesamtkollektiv

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit des Tumormarkers CA-125 in der Nachsorge zu untersuchen. Dazu wurde unter anderem eine Untersuchung der Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht und Rezidivnachweis bzw. Rezidivtherapie sowie Rezidivnachweis und Rezidivtherapie durchgeführt. Im Folgenden ist dies nun zunächst für das Gesamtkollektiv, im darauffolgenden Abschnitt für die beiden Subgruppen (IG und VG) durchgeführt worden. In den folgenden Ausführungen werden insbesondere die bereits in Abschnitt 3.1. eingeführten Subgruppen alleinige CA-125-Erhöhung, klinische Symptome und klassische Nachsorge miteinander verglichen.

Bei Betrachtung der Zeitintervalle fiel auf, dass bei Patientinnen, die durch eine alleinige CA-125-Erhöhung in der Nachsorge auffällig geworden waren, fast dreimal so viel Zeit bis zum Rezidivnachweis verging, wie in den beiden Gruppen klinische Symptome und klassische Nachsorge ((1): 69; (2): 21; (3): 22). Dies bestätigte sich auch bei der Untersuchung der Zeitintervalle Rezidivverdacht bis Rezidivtherapie und Rezidivnachweis bis Rezidivtherapie ((1) 103; (2) 46; (3): 42). Weiterhin wurde jedoch deutlich, dass für Patientinnen, die durch klinische Symptomatik oder die Methoden der klassischen Nachsorge aufgefallen waren, in allen untersuchten Zeitintervallen fast die identische Zeit verging. Die Unterschiede innerhalb der Subgruppen waren für keines der untersuchten Zeitintervalle signifikant. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 13-15 dargestellt.

<b>Intervall Verdacht-Nachweis (in Tagen)</b>				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
Alleinige CA-125-Erhöhung (1)	20	86	69	
Klinische Symptome (2)	10	59	21	
Klassische Nachsorge (3)	8	30	22	
Apparative Methoden	6	72	65	
Kombination mehrerer Methoden inkl. CA-125-Erhöhung	14	112	47	
Kombination mehrerer Methoden ohne CA-125-Erhöhung	12	32	16	

Zufallsbefund	2	39	39	
Gesamt	72	70	31	p=.1081 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>H-Test nach Kruskal-Wallis

**Tabelle 13 Intervall Rezidivverdacht bis Rezidivnachweis (in Tagen) für die unterschiedlichen Methoden des Rezidivverdachts**

<b>Intervall Verdacht-Rezidivtherapie (in Tagen)</b>				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
Alleinige CA-125-Erhöhung (1)	11	103	103	
Klinische Symptome (2)	6	45	46	
Klassische Nachsorge (3)	7	54	42	
Apparative Methoden	10	85	48	
Kombination mehrerer Methoden inkl. CA-125-Erhöhung	9	88	67	
Kombination mehrerer Methoden ohne CA-125-Erhöhung	10	52	45	
Zufallsbefund	1	72	72	
Gesamt	54	74	48	p=.7958 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>H-Test nach Kruskal-Wallis

**Tabelle 14 Intervall Rezidivverdacht bis Rezidivtherapie (in Tagen) für die unterschiedlichen Methoden des Rezidivverdachts**

<b>Intervall Rezidivnachweis-Rezidivtherapie (in Tagen)</b>				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
Alleinige CA-125-Erhöhung (1)	11	26	24	
Klinische Symptome (2)	6	21	15	
Klassische Nachsorge (3)	7	23	19	
Apparative Methoden	10	42	31	
Kombination mehrerer Methoden inkl. CA-125-Erhöhung	9	13	13	
Kombination mehrerer Methoden ohne CA-125-Erhöhung	10	26	19	
Zufallsbefund	1	30	30	
Gesamt	54	25	20	p=.3783 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>H-Test nach Kruskal-Wallis

**Tabelle 15 Intervall Rezidivnachweis bis Rezidivtherapie (in Tagen) für die unterschiedlichen Methoden des Rezidivverdachts**

Ermittlung der Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht, Rezidivnachweis und Rezidivtherapie in Vergleichs- und Interventionsgruppe

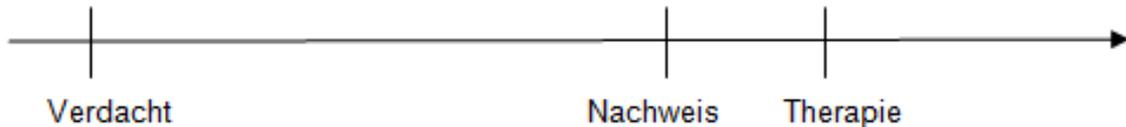
Die Untersuchung der Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht und Rezidivnachweis bzw. Rezidivtherapie sowie Rezidivnachweis und Rezidivtherapie wurde im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit weiterhin als Vergleich zwischen Vergleichs- und Interventionsgruppe durchgeführt. Für die Interventionsgruppe ergab sich dabei mit im Median 91 Tagen ein signifikant längeres Intervall zwischen Rezidivverdacht und

Rezidivtherapie ( $p < .000$ ) im Vergleich zur Vergleichsgruppe. Dies lag insbesondere an der deutlich längeren Zeit, die zwischen Rezidivverdacht und Rezidivnachweis vergangen ist (59 Tage vs 22 Tage,  $p < .000$ ), wie die Abbildungen 6 und 7 verdeutlichen sollen.

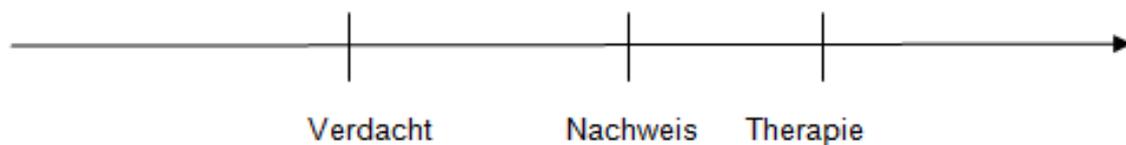
<b>Intervall Verdacht-Nachweis (in Tagen)</b>				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
Vergleichsgruppe	35	46	22	
Interventionsgruppe	13	77	59	$p < .000^1$
<b>Intervall Nachweis-Rezidivtherapie (in Tagen)</b>				
Vergleichsgruppe	35	26	18	
Interventionsgruppe	13	20	16	$p < .000^1$
<b>Intervall Verdacht-Rezidivtherapie (in Tagen)</b>				
Vergleichsgruppe	35	72	52	
Interventionsgruppe	13	97	91	$p < .000^1$

<sup>1</sup> Wilcoxon-Rangsummen-Test

**Tabelle 16 Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht, Rezidivnachweis und Rezidivtherapie in Tagen**



**Abbildung 6 Zeittafel Interventionsgruppe**



**Abbildung 7 Zeittafel Vergleichsgruppe**

Ermittlung des therapie- und rezidivfreien Intervalls sowie des Zeitintervalls bis zur ersten auffälligen Bildgebung und der Lead Time in Vergleichs- und Interventionsgruppe

Weiterhin wurden therapie- und rezidivfreies Intervall in beiden Gruppen untersucht. Hierbei zeigte sich in der Interventionsgruppe ein circa um die Hälfte kürzeres sowohl therapie- (324 Tage vs 523 Tage) als auch rezidivfreies Intervall (318 Tage vs 501 Tage). Der Unterschied zur Vergleichsgruppe war dabei für beide Intervalle signifikant ( $p=.011$  bzw.  $p=.023$ ).

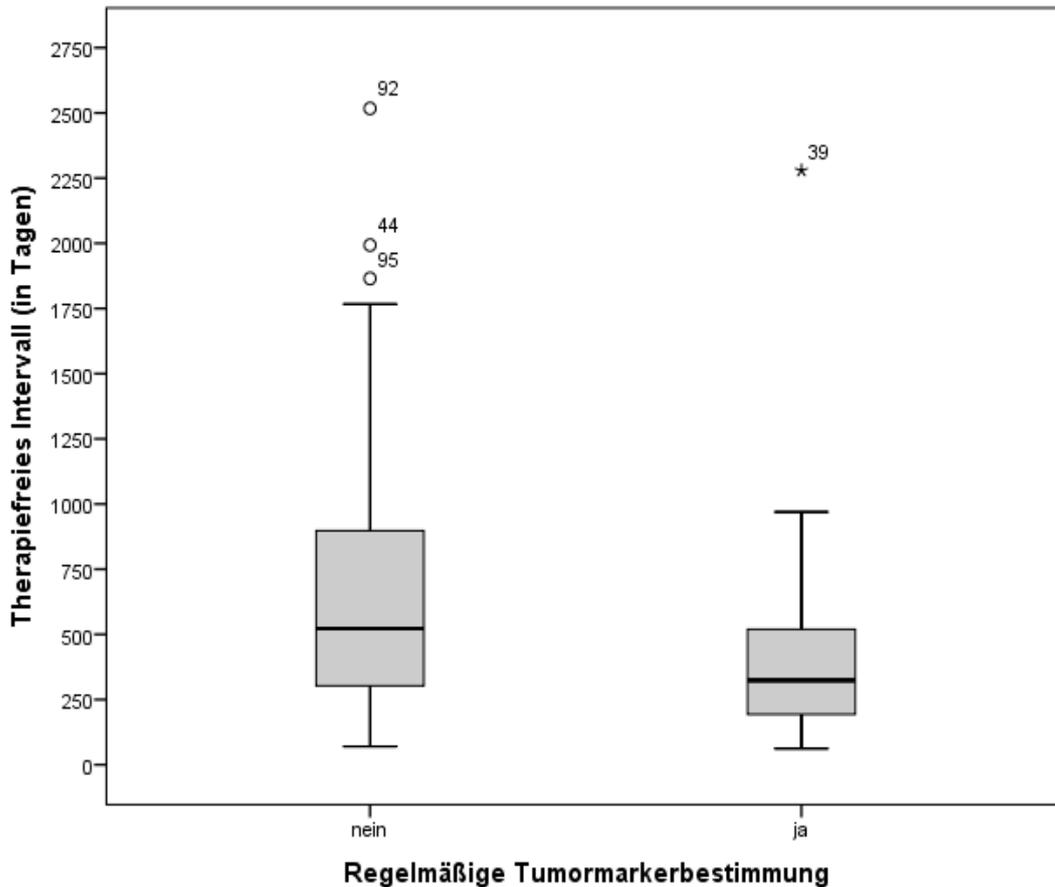


Abbildung 8 Boxplot zur Darstellung des therapiefreien Intervalls in der Vergleichs- und Interventionsgruppe

Therapiefreies Intervall (in Tagen)				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
Vergleichsgruppe	68	960	523	
Interventionsgruppe	27	451	324	
Gesamt	95	815	426	$p=.011^1$

<sup>1</sup>Wilcoxon-Rangsummen-Test

Tabelle 17 Therapiefreies Intervall in Vergleichs- und Interventionsgruppe

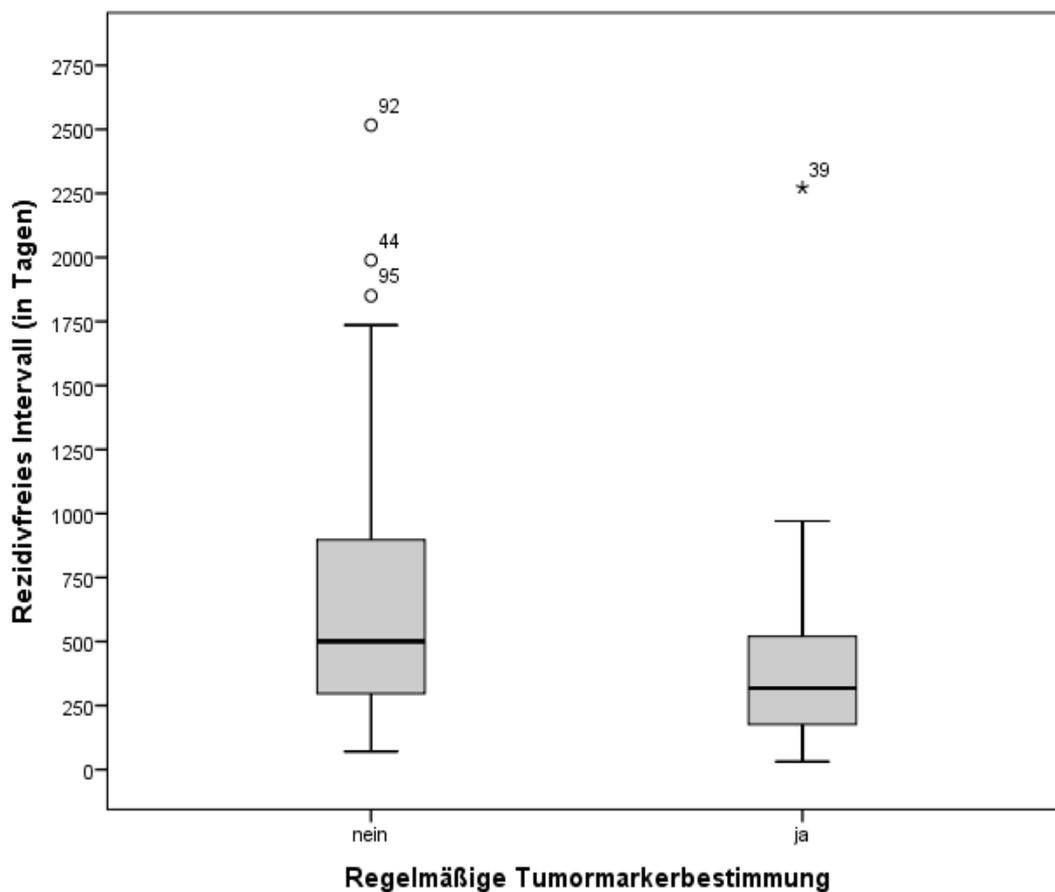


Abbildung 9 Boxplot zur Darstellung des rezidivfreien Intervalls in der Vergleichs- und Interventionsgruppe

Rezidivfreies Intervall (in Tagen)				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
Vergleichsgruppe	68	943	501	
Interventionsgruppe	27	436	318	
Gesamt	95	806	418	$p=.023^1$

<sup>1</sup> Wilcoxon-Rangsummen-Test

Tabelle 18 Rezidivfreies Intervall (in Tagen) in Vergleichs- und Interventionsgruppe

Die Zeit, die bis zur ersten auffälligen Bildgebung verging, war in der Interventionsgruppe ebenfalls signifikant kürzer (273 Tage vs 491 Tage,  $p=.005$ ). Weiterhin wurde die Lead Time<sup>11</sup> anhand der vorliegenden Daten untersucht. Dabei zeigte sich für die Interventionsgruppe eine signifikant längere Lead-Time wie in der Vergleichsgruppe (84 Tage vs 36 Tage). Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 und den Tabellen 19 und 20 dargestellt.

<sup>11</sup> Definition der Lead Time: Zeit zwischen CA-125-Anstieg und erster auffälliger Bildgebung in Tagen.

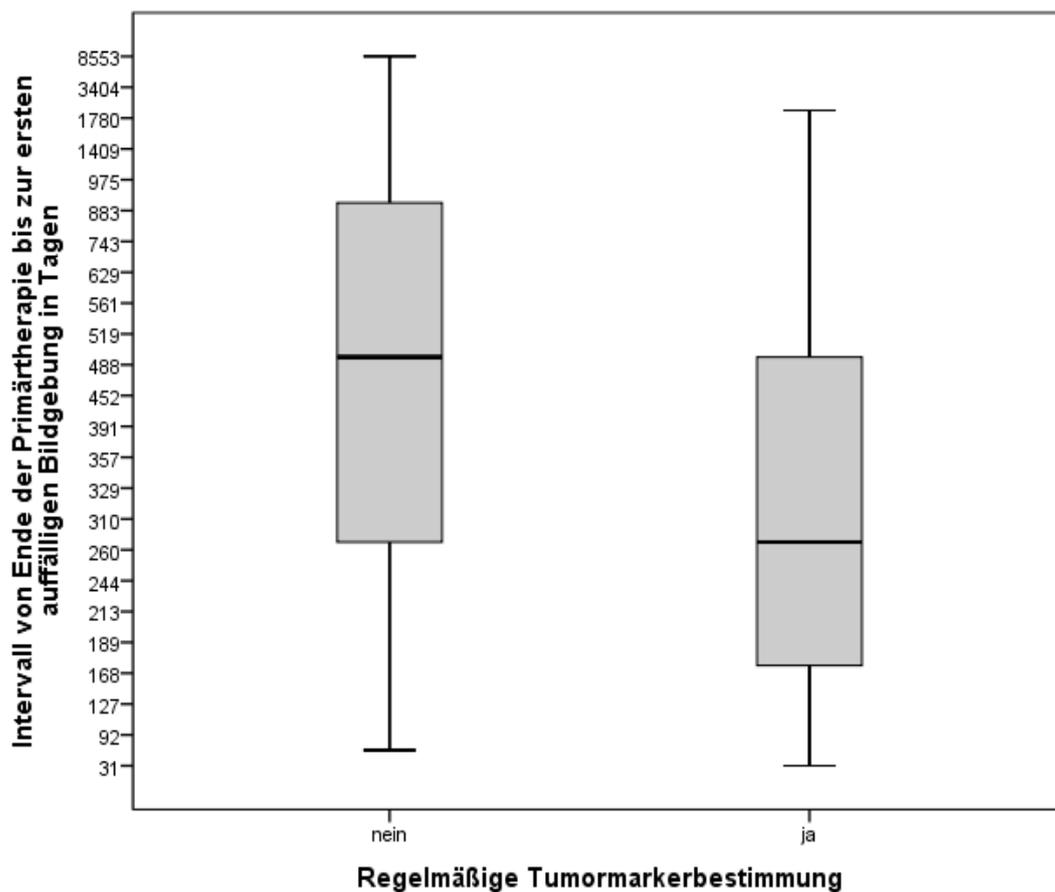


Abbildung 10 Boxplot zur Darstellung des Intervalls bis zur ersten auffälligen Bildgebung in der Vergleichs- und Interventionsgruppe

<b>Intervall Ende Primärtherapie bis erster auffälliger Bildgebung (in Tagen)</b>				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
Vergleichsgruppe	66	947	491	
Interventionsgruppe	28	404	273	
Gesamt	94	786	414	p=.005 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Wilcoxon-Rangsummen-Test

Tabelle 19 Intervall bis zur ersten auffälligen Bildgebung (in Tagen) in Vergleichs- und Interventionsgruppe

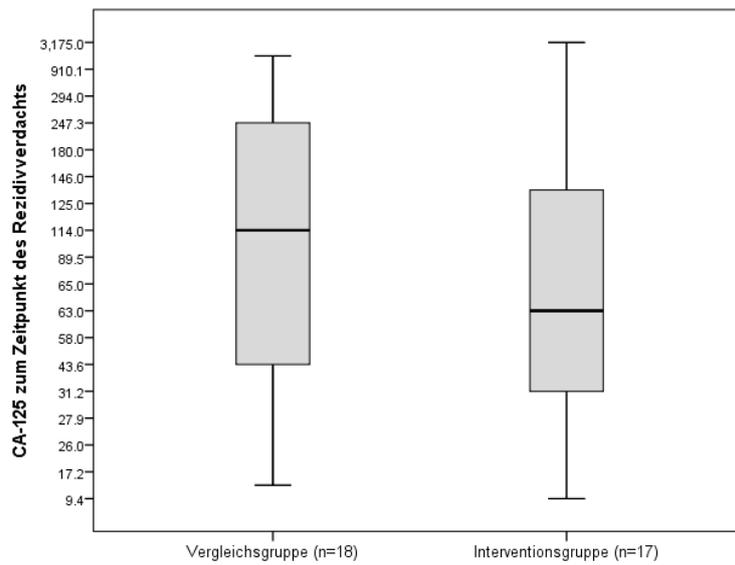
<b>Lead Time (in Tagen)</b>				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
Vergleichsgruppe	35	105	36	
Interventionsgruppe	23	134	84	
Gesamt	58	117	50	p<.000 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Wilcoxon-Rangsummen-Test

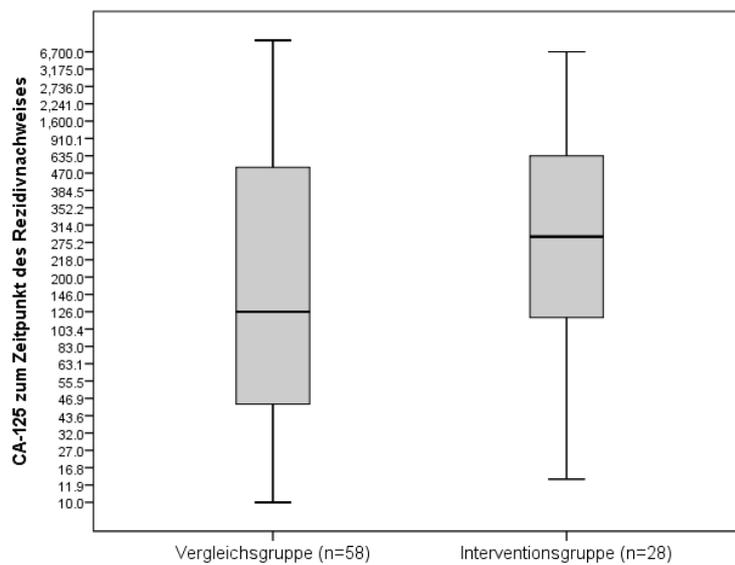
Tabelle 20 Lead Time (in Tagen) in Vergleichs- und Interventionsgruppe

## Vergleich der CA-125-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf und Korrelation mit dem Überleben

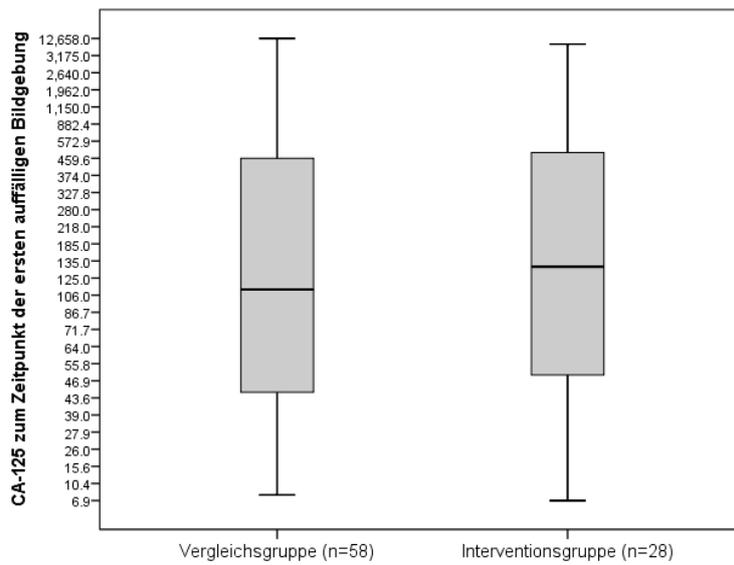
Ein Ziel dieser Arbeit war es, einen Schwellenwert von CA-125 zu ermitteln, ab dem bildgebend ein Korrelat zum steigenden Tumormarker festzustellen war und damit eine Bildgebung bei Tumormarkerveränderung sinnvollerweise indiziert werden sollte. Dazu wurde zunächst ein Vergleich der CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des Rezidivverdachts, des Rezidivnachweises, der ersten auffälligen Bildgebung und nach Abschluß der Primärtherapie durchgeführt. Anschließend wurden die CA-125-Werte an genannten Zeitpunkten als Median des Vielfachen des CA-125-Wertes nach Abschluß der Primärtherapie berechnet. Hierbei ergaben sich für die Interventionsgruppe im Median niedrigere CA-125-Werte zum Zeitpunkt des Rezidivverdachts (63 IU/ml vs 112 IU/ml). Zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises (266 IU/ml vs 125 IU/ml) und zum Zeitpunkt der ersten auffälligen Bildgebung (130,5 IU/ml vs 112,7 IU/ml) waren die Werte in der Interventionsgruppe höher. In der Interventionsgruppe war der postinterventionelle CA-125-Wert sogar fast doppelt so hoch (20,4 IU/ml vs 15 IU/ml). Die Unterschiede zur Vergleichsgruppe waren dabei in allen Untersuchungen signifikant ( $p < .000$ ). Die CA-125-Werte zum Zeitpunkt der ersten auffälligen Bildgebung waren dabei ein 9- bzw. 13-faches der postinterventionellen CA-125-Werte. Anhand der Höhe des postinterventionellen Wertes wurde weiterhin geprüft, ob Patientinnen eher eine regelmäßige Tumormarkerbestimmung erhalten hatten. Die Verteilung auf IG und VG wurde dabei für die CA-125-Werte  $\leq 10$  IU/ml,  $\leq 15$  IU/ml und  $\leq 35$  IU/ml geprüft. Patientinnen mit CA-125 Werten  $\leq 10$  IU/ml und  $\leq 35$  IU/ml nach Abschluss der Primärtherapie waren dabei in IG und VG prozentual gleich verteilt, bei Patientinnen mit Werten  $\leq 15$  IU/ml fand sich eine Verteilung zugunsten der VG. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 11-14 und Tabellen 21-22 dargestellt.



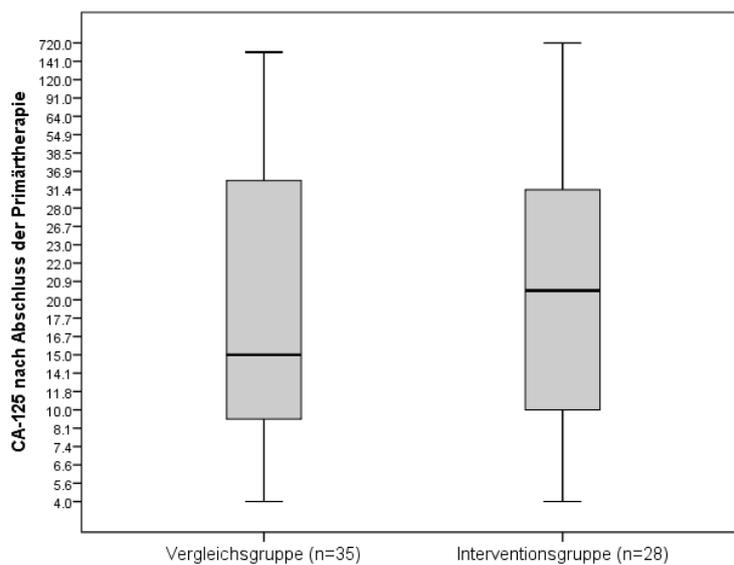
**Abbildung 11** Boxplot zur Darstellung der CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des Rezidivverdachts in Vergleichs- und Interventionsgruppe



**Abbildung 12** Boxplot zur Darstellung der CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises in Vergleichs- und Interventionsgruppe



**Abbildung 13** Boxplot zur Darstellung der CA-125-Höhe zum Zeitpunkt der ersten auffälligen Bildgebung in Vergleichs- und Interventionsgruppe



**Abbildung 14** Boxplot zur Darstellung der CA-125-Höhe nach Abschluss der Primärtherapie in Vergleichs- und Interventionsgruppe

<b>CA-125 zum Zeitpunkt des Rezidivverdachts (IU/ml)</b>					
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Median des Vielfachen des CA-125-Wertes nach Abschluß der Primärtherapie</i>
Vergleichsgruppe	18	307,4	112		7faches
Interventionsgruppe	17	268,9	63		3faches
Gesamt	35	288,7	88,0	p<0,000 <sup>1</sup>	
<b>CA-125 zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises (IU/ml)</b>					
Vergleichsgruppe	58	1058,1	125		15faches
Interventionsgruppe	28	839,3	266		14faches
Gesamt	86	986,9	181,25	p<0,000 <sup>1</sup>	
<b>CA-125 zum Zeitpunkt der ersten auffälligen Bildgebung (IU/ml)</b>					
Vergleichsgruppe	58	708,6	112,7		13faches
Interventionsgruppe	28	545,9	130,5		9faches
Gesamt	86	655,6	123,5	p<0,000 <sup>1</sup>	
<b>CA-125 nach Abschluss der Primärtherapie (IU/ml)</b>					
Vergleichsgruppe	35	34,0	15		
Interventionsgruppe	28	53,6	20,4		
Gesamt	63	42,7	17,7	p<0,000 <sup>1</sup>	

<sup>1</sup>Wilcoxon-Rangsummen-Test

**Tabelle 21 CA-125-Höhe zu verschiedenen Zeitpunkten in Vergleichs- und Interventionsgruppe**

	<b>VG</b>		<b>IG</b>		<b>Gesamt</b>	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
CA-125 ≤35 IU/ml	27	56	21	44	48	100
CA-125 >35 IU/ml	8	53	7	47	44	100
Gesamt	35	56	28	44	63	100
CA-125 ≤15 IU/ml	18	64	10	36	28	100
CA-125 >15 IU/ml	17	49	18	51	35	100
Gesamt	35	56	28	45	63	100
CA-125 ≤10 IU/ml	11	58	8	42	19	100
CA-125 >10 IU/ml	24	55	20	45	44	100
Gesamt	35	56	28	44	63	100

**Tabelle 22 Verteilung anhand des postinterventionellen CA-125-Wertes auf Vergleichs- und Interventionsgruppe**

Anschließend wurden die Einflussfaktoren Rezidivzeitpunkt, FIGO-Stadium bei Erstdiagnose und Resektionsstatus auf die Höhe des Tumormarkers zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises untersucht. Zur Testung auf signifikante Unterschiede wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewendet. Dabei fielen abhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs (Frührezidiv vs Spätrezidiv) sowohl in Vergleichs- als auch Interventionsgruppe deutlich höhere CA-125-Werte zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises bei Patientinnen mit Frührezidiv auf (374 IU/ml bzw. 796,2 IU/ml vs 102 IU/ml bzw. 176 IU/ml). Dieser Unterschied zwischen Früh- und Spätrezidiv war mit einem p-Wert von  $<.000$  hoch signifikant. Ein Vergleich der CA-125-Werte zum Zeitpunkt des gesicherten Rezidivs hinsichtlich des Resektionsstatus nach primärer zytoreduktiver Operation erbrachte ebenfalls Unterschiede. Bei Patientinnen, die tumorfrei operiert werden konnten, lagen die CA-125-Werte zum Zeitpunkt des Rezidivs im Median deutlich niedriger als bei Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest. In der Vergleichsgruppe war dieser Unterschied signifikant ( $p=.0025$ ). Ebenso konnte in dieser Arbeit ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des Rezidivs und initialem FIGO-Stadium bei Erstdiagnose bekräftigt werden. Ein FIGO-Stadium bei Erstdiagnose von IIC/IV war dabei in Interventions- und Vergleichsgruppe mit 17fach bzw. 6fach höheren Werten von CA-125 assoziiert.

<b>CA-125-Wert zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises in Abhängigkeit von</b>	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
<b>Zeitpunkt des Rezidivs</b>				$p<.000^{***}$
Frührezidiv	9	3598,3	374	
Spätrezidiv	49	591,6	102	
<b>Resektionsstatus</b>				$p=.0025^*$
R0	31	304,4	83	
R $\leq$ 1cm	4	5821,8	2478,5	
R $>$ 1cm	12	1916,3	509,8	
<b>FIGO-Stadium bei ED</b>				$p=.0522$
IA-IIB	10	55,3	45,3	
IIIA-IIIB	7	690,6	83	
IIC	33	1273,8	275,2	
IV	8	1743,5	173	

\* $p<.05$ ,\*\* $p<.01$ ,\*\*\* $p<.001$

**Tabelle 23 CA-125-Werte in Abhängigkeit verschiedener Faktoren in der Vergleichsgruppe**

<b>CA-125-Wert zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises in Abhängigkeit von</b>	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
<b>Zeitpunkt des Rezidivs</b>				p<.000***
Frührezidiv	10	1709,5	796,2	
Spätrezidiv	18	355,9	176	
<b>Resektionsstatus</b>				p=.4897
R0	8	267	130,5	
R≤1cm	7	366,9	327,8	
R>1cm	12	1546,5	322,5	
<b>FIGO-Stadium bei ED</b>				p=.0866
IA-IIB	0	-	-	
IIIA-IIIB	1	14,5	14,5	
IIIC	23	697,4	238	
IV	4	1861,2	1285,9	

\*p<.05,\*\*p<.01,\*\*\*p<.001

**Tabelle 24 CA-125-Werte in Abhängigkeit verschiedener Faktoren in der Interventionsgruppe**

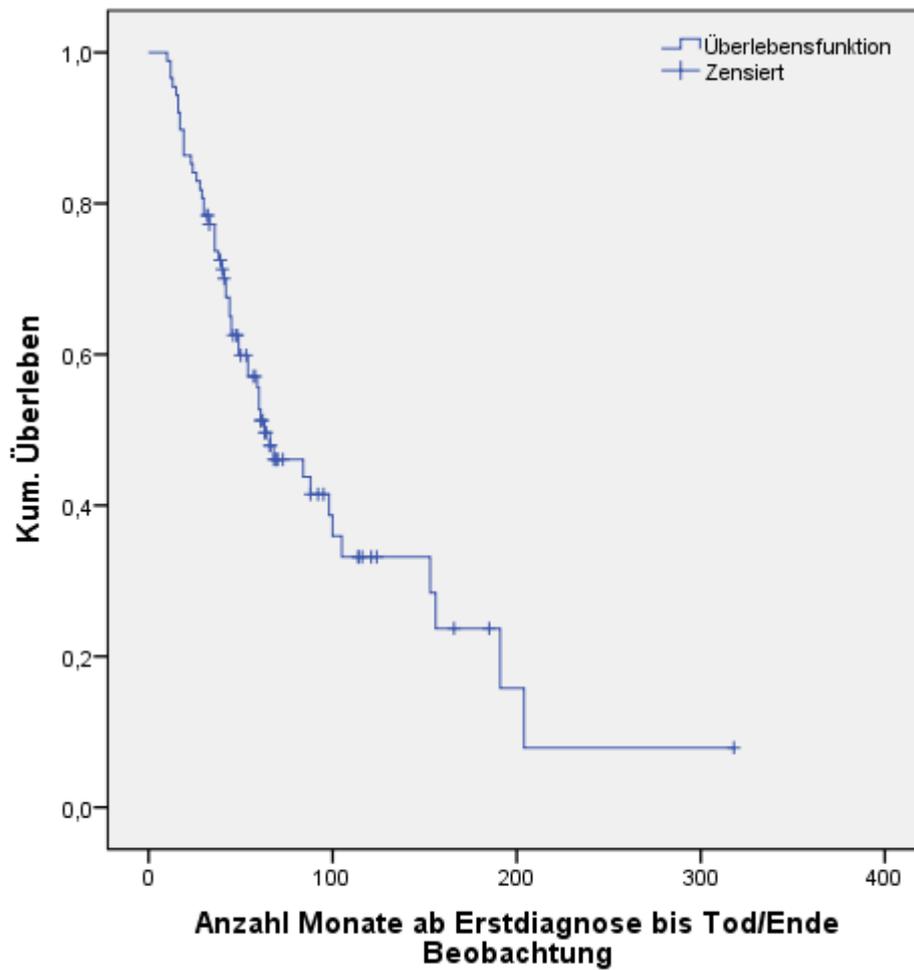
#### 4.1.2. Überlebensanalysen

Definierte Endpunkte dieser Studie waren es, den Einfluss der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung auf Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben zu überprüfen. Zunächst wurden diese beiden Endpunkte im Gesamtkollektiv untersucht, anschließend in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung. Weiterhin wurde das Gesamtkollektiv hinsichtlich allgemeiner etablierter Prognosefaktoren beurteilt.

##### 4.1.2.1. Gesamtüberleben

###### Gesamtkollektiv

In dieser Studie ergab sich für das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv ein Median von 63,00 Monaten (Standardfehler 11,988; 95%-KI [39,503; 86,497]). Die 3-Jahresüberlebensrate belief sich auf 73,7%, während die 5-Jahresüberlebensrate bei 52,7% lag.



**Abbildung 15 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose im Gesamtkollektiv**

Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von etablierten Prognosefaktoren

Zur Beurteilung des Gesamtüberlebens der Patientinnen in dieser Studie wurde eine Analyse unter Berücksichtigung von Prognosefaktoren durchgeführt. Hierbei konnten das FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, makroskopische Tumorfreiheit nach zytoreduktiver Operation und der Rezidivzeitpunkt als Prognosefaktoren bestätigt werden. Für den Faktor FIGO-Stadium bei Erstdiagnose ergab sich erwartungsgemäß ein signifikant besseres Überleben für Patientinnen in FIGO IA-IIIC und IIIA-IIIB gegenüber Patientinnen in FIGO IIIC und IV (191,00 Monate (Standardfehler ,000; 95%-KI [-]) bzw. 156,00 Monate (Standardfehler 84,170; 95%-KI [,000; 320,973]) vs. 66,00 Monate (Standardfehler 9,301; 95%-KI [47,770; 84,230] bzw. 42,00 Monate (Standardfehler 10,277; 95%- KI [21,856; 62,144]). Die 5-Jahresüberlebensraten konnten dabei wie folgt angegeben werden: IA-IIIC 70%, IIIA-IIIB 62,5%, IIIC 50,4%, IV 26,7%. Patientinnen, bei denen nach der primären Operation makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte, lebten im Median 146,00 Monate länger als

Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest (191,00 Monate (Standardfehler 63,913; 95%-KI [65,731; 316,269]) vs 45,00 Monate (Standardfehler 4,117; 95%-KI [36,931; 53,069]). Dies entspricht einer 5-Jahresüberlebensrate von 71,0% für makroskopisch tumorfreie Patientinnen gegenüber einer 5-Jahresüberlebensrate von 30,4% für Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ( $p=0.002$ ). Ein Spätrezidiv war auch in diesem Patientinnenkollektiv mit einem signifikant besseren Überleben von im Median 88,00 Monaten (Standardfehler 17,675, 95%-KI [53,358; 122,642]) gegenüber einem Frührezidiv mit im Median 19,00 Monaten verbunden (Standardfehler 1,614, 95%-KI [15,836; 22,164]) ( $p=0.000$ ). War der CA-125-Wert bei Rezidivnachweis über die Norm (35 IU/ml) erhöht, zeigte sich ein medianes Überleben von 59 Monaten (Standardfehler 8,021; 95%-KI [43,279; 74,721]), was signifikant kürzer war als das Überleben für Patientinnen mit nicht über die Norm erhöhten CA-125-Werten zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises (100 Monate (Standardfehler 34,971, 95%-KI [31,457; 168,543];  $p=0.048$ ).

Weiterhin wurde der Einfluss der Rezidivtherapie auf das Gesamtüberleben untersucht<sup>12</sup>. Dabei konnte in dieser Studie ein Überlebensvorteil für Patientinnen gezeigt werden, die eine Operation und eine Chemotherapie im Rahmen der Rezidivtherapie erhalten hatten. Das Gesamtüberleben für diese Patientinnen war im Median circa 100 Monate länger als für Patientinnen, die ausschließlich eine Chemotherapie erhalten hatten (156,00 Monate, Standardfehler 24,126, 95%-KI [108,714; 203,286] vs. 49,00 Monate, Standardfehler 5,665, 95%-KI [37,896; 60,104]). Dieser Unterschied war hoch signifikant ( $p=0.000$ ). Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 25 abgebildet.

---

<sup>12</sup> Die in der univariaten Analyse aufgeführten Methoden „keine Therapie“, „nur OP“, „RTx und OP“ sowie „nur RTx“ wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen der Subgruppen nicht in die Überlebensanalysen mit einbezogen (n=1 bzw. n=5 bzw. n=1 bzw. n=1).

<b>Variable</b>	<i>Medianes Überleben (in Monaten)</i>	<i>3-bzw. 5- JÜR (in %)</i>	<i>Log-Rank- Test (p- Wert)</i>
<b>FIGO-Stadium bei ED</b>			.041*
IA-IIB	191,00	80,0; 70	
IIIA-IIIB	156,00	75,0; 62,5	
IIC	66,00	73,1; 50,4	
IV	42,00	60,0; 26,7	
<b>Zeitpunkt des Rezidivs</b>			.000***
Frührezidiv	19,00	31,6; 13,2	
Spätrezidiv	88,00	85,3; 63,7	
<b>Resektionsstatus</b>			.000***
makroskopisch tumorfrei	191,00	77,3; 69,2	
Tumorrest ≤ 1 cm	49,00	58,3; 31,1	
Tumorrest > 1 cm	45,00	65,2; 27,3	
<b>CA-125 über der Norm bei Rezidivnachweis</b>			.048*
nein	100,00	89,2; 71,5	
ja	59,00	67,9; 44,8	
<b>Rezidivtherapie</b>			.000***
OP und CTx	156,00	95,2; 84,8	
CTx	49,00	65,8; 39,0	

\*p<.05,\*\*p<.01,\*\*\*p<.001

**Tabelle 25 Übersicht der Ergebnisse der Log-Rank-Tests der getesteten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben**

Weiterhin wurde der Einfluss der unterschiedlichen CA-125-Wertes im Verlauf auf das Gesamtüberleben und das Überleben ab Rezidivnachweis anhand des Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten untersucht. Sowohl für die CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des gesicherten Rezidivs als auch für die CA-125-Höhe nach Abschluss der Primärtherapie konnte eine negative Korrelation mit dem Überleben gezeigt werden. Je höher der CA-125-Wert zum Zeitpunkt des gesicherten Rezidivs, desto schlechter das Überleben ab Rezidivnachweis ( $r = -.34$ ). Dieser Zusammenhang war hochsignifikant ( $p = .002$ ). Auch ein über die Norm erhöhter CA-125-Wert nach Abschluss der Primärtherapie zeigte eine negative Korrelation mit dem Überleben ab Rezidivnachweis ( $r = -.14$ ). Diese war jedoch nicht signifikant ( $p = .014$ ). Patientinnen mit einem postinterventionell über die Norm erhöhten Tumormarker zeigten im Vergleich zu Patientinnen mit CA-125-Werten  $\leq 35$  IU/ml nach Abschluss der Primärtherapie in dieser Studie ein im Median kürzeres Überleben ab Erstdiagnose (36 Monate vs 51,5 Monate,  $p < .000$ ) und Überleben ab Rezidivnachweis (16 Monate vs 26,5 Monate,  $p < .000$ ). Zur genaueren Differenzierung wurden diese Analysen auch mit veränderten Schwellenwerten von CA-125  $\leq 10$  IU/ml und CA-125  $\leq 15$  IU/ml durchgeführt. Dabei

zeigte sich, dass in allen Kategorien der Schwellenwerte Patientinnen mit den jeweils niedrigeren Werten ein im Median längeres Überleben hatten. Es fiel jedoch auf, dass insbesondere bei der Benutzung des Schwellenwertes 15 IU/ml sich die Ergebnisse stärker annäherten als bei Benutzung der anderen beiden Schwellenwerte. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 26 und 27 dargestellt.

<b>Überleben ab Erstdiagnose (in Monaten)</b>				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
CA-125 ≤35 IU/ml	44	58,159	51,5	
CA-125 >35 IU/ml	15	37,667	36	
Gesamt	88	63,886	51,5	p<.000 <sup>1</sup>
CA-125 ≤15 IU/ml	24	59,542	51,5	
CA-125 >15 IU/ml	35	48,429	51	
Gesamt	88	63,886	45	p<.000 <sup>1</sup>
CA-125 ≤10 IU/ml	17	60,056	54	
CA-125 >10 IU/ml	42	50,071	44,5	
Gesamt	88	63,886	51,5	p<.000 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Wilcoxon-Rangsummentest

**Tabelle 26 Überleben ab Erstdiagnose in Monaten in Abhängigkeit von unterschiedlichen postinterventionellen CA-125-Schwellenwerten**

<b>Überleben ab Rezidivnachweis (in Monaten)</b>				
	<i>n</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Signifikanz</i>
CA-125 ≤35 IU/ml	44	29,045	26,5	
CA-125 >35 IU/ml	15	23,733	16	
Gesamt	88	32,341	28,5	p<.000 <sup>1</sup>
CA-125 ≤15 IU/ml	24	29,042	25,5	
CA-125 >15 IU/ml	35	26,771	26	
Gesamt	88	32,341	28	p<.000 <sup>1</sup>
CA-125 ≤10 IU/ml	17	30,176	27	
CA-125 >10 IU/ml	42	26,69	25	
Gesamt	88	32,341	28,5	p<.000 <sup>1</sup>

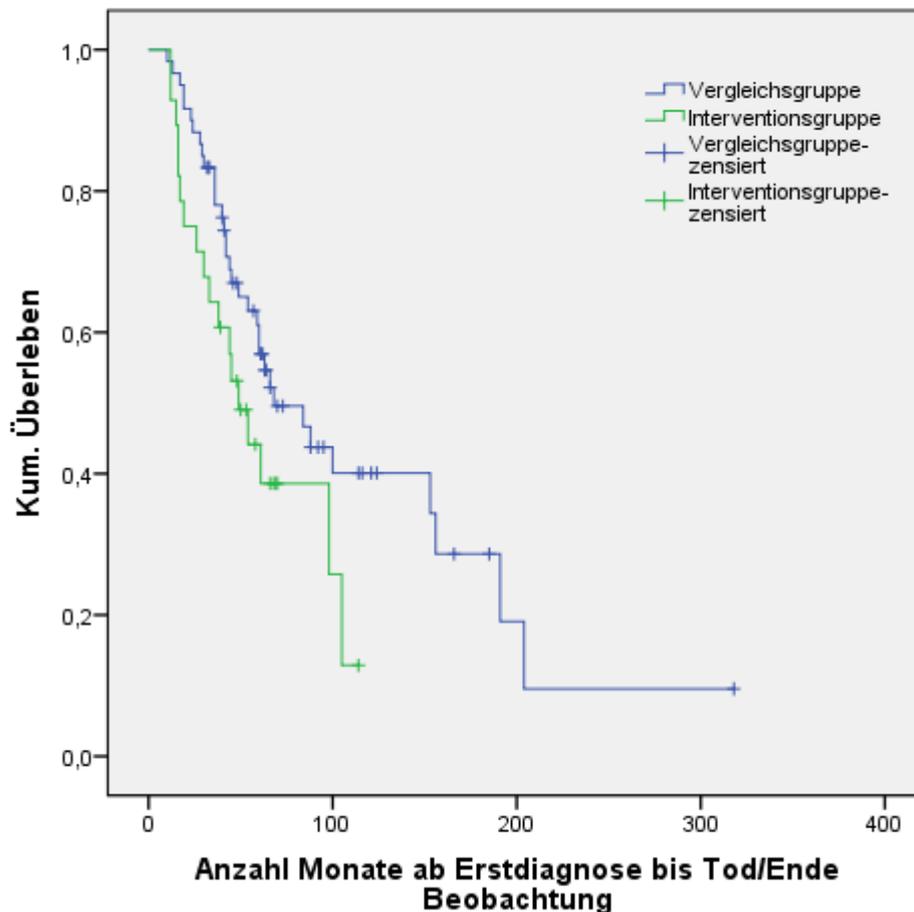
<sup>1</sup> Wilcoxon-Rangsummentest

**Tabelle 27 Überleben ab Rezidivnachweis in Monaten in Abhängigkeit von unterschiedlichen postinterventionellen CA-125-Schwellenwerten**

### Gesamtüberleben in Vergleichs- und Interventionsgruppe

Im Vergleich der beiden Patientinnenkollektive ergab sich kein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens für die Interventionsgruppe (n=28). In dieser Studie hatte die Interventionsgruppe sogar ein schlechteres Überleben als die Vergleichsgruppe (n=60) (49,00 Monate vs 68,00 Monate). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant

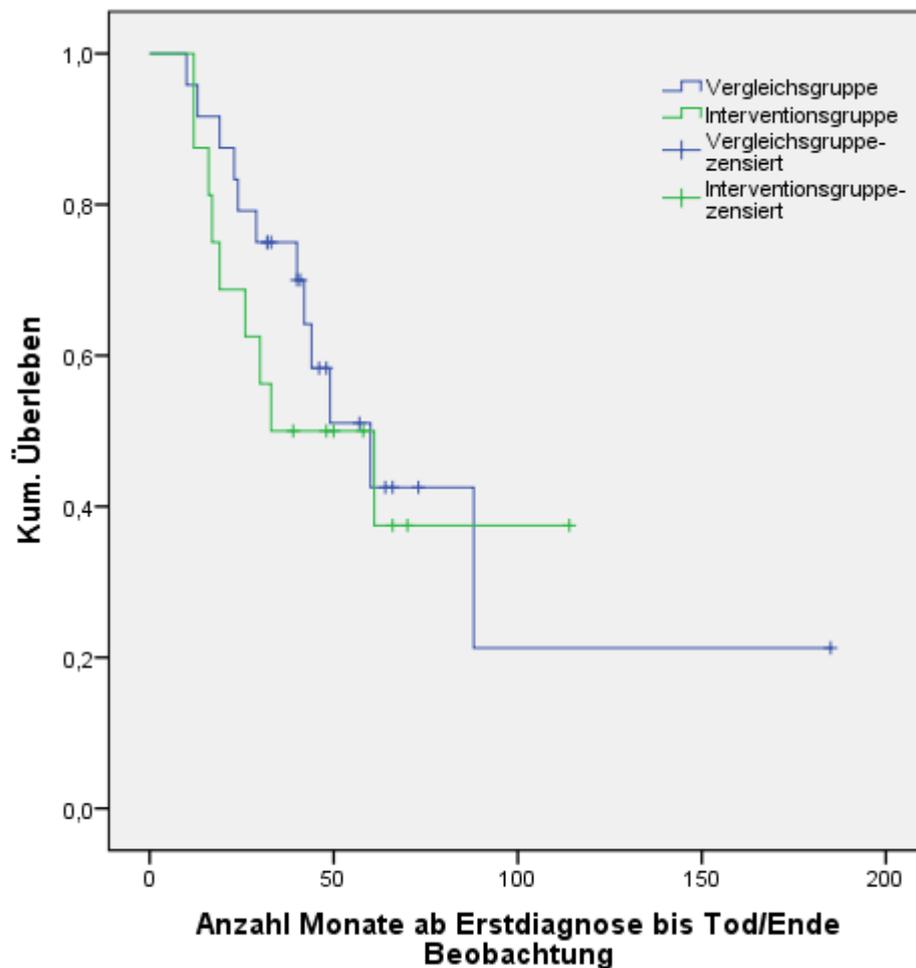
( $p=0,073$ ). Die 3-Jahresüberlebensrate bzw. 5-Jahresüberlebensrate in der Interventionsgruppe (3-JÜR 64,3%, 5-JÜR 44,1%) lag deutlich unter denen der Vergleichsgruppe (3-JÜR 78,0%, 5-JÜR 56,9%).



**Abbildung 16 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung**

Wie bereits in der Charakteristik der beiden Patientinnenkollektive deutlich wurde, waren in der Interventionsgruppe deutlich mehr Patientinnen mit FIGO-Stadium III-IV. Daher wurde eine Analyse des Gesamtüberlebens nur für Patientinnen mit FIGO III-IV und mit nur einem Rezidiv durchgeführt ( $n=60$ ). Dabei wurde bereits graphisch deutlich, dass sich die Überlebenskurven annähern. Bei Betrachtung der Überlebenszahlen galten für Patientinnen mit regelmäßiger Tumormarkerbestimmung ( $n=16$ ) jedoch weiter kürzere Werte mit im Median 33,00 Monaten gegenüber 60,00 Monate bei Patientinnen ohne regelmäßige Tumormarkerbestimmung ( $n=24$ ). Nach 3

Jahren waren noch 50,0% bzw. 75,0% der Patientinnen am Leben, nach 5 Jahren 37,5% bzw. 42,5%. An der 5-JÜR wurde jedoch deutlich, dass sich insbesondere im Verlauf nach circa 50 Monaten die Überlebenskurven angleichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht nachzuweisen ( $p=.610$ ).



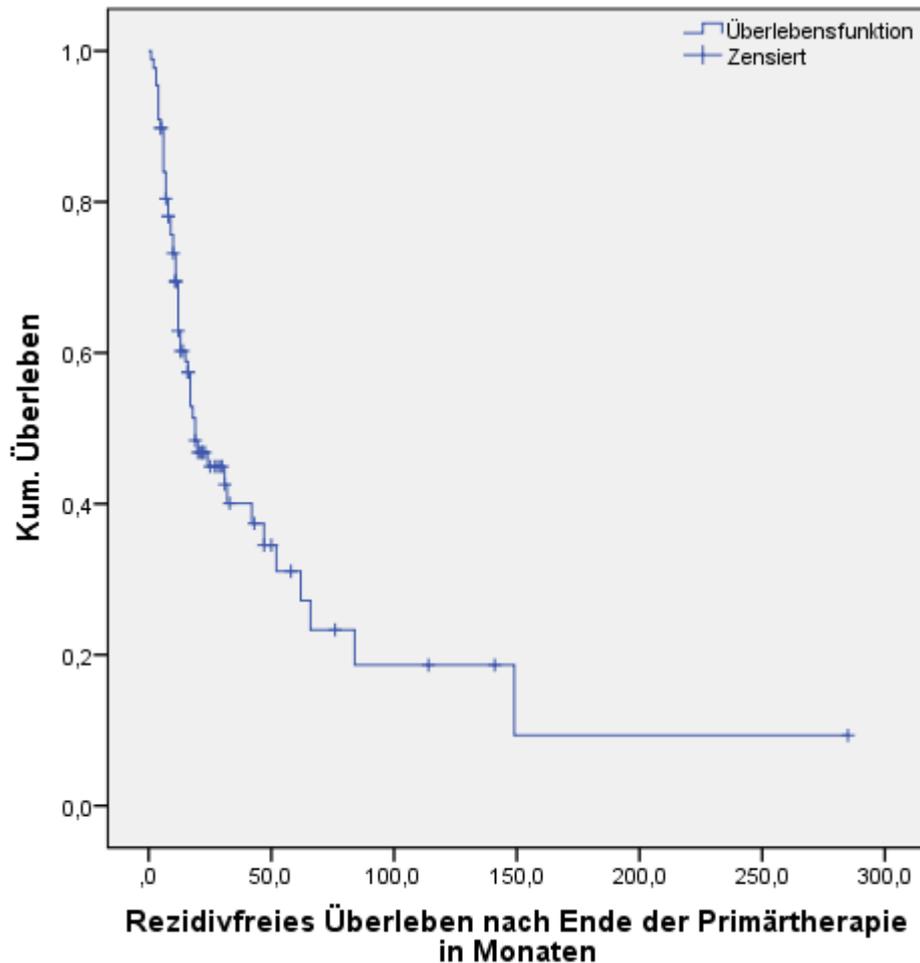
**Abbildung 17 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung für Patientinnen mit FIGO III-C-IV bei Erstdiagnose und nur einem Rezidiv (Vergleichsgruppe n=24, Interventionsgruppe n=16)**

#### 4.1.2.2. Rezidivfreies Überleben

##### Gesamtkollektiv

In dieser Studie ergab sich für das rezidivfreie Überleben ein Median von 19,00 Monaten (Standardfehler 3,685; 95%-KI [11,777; 26,223]). Die 1-Jahresüberlebensrate

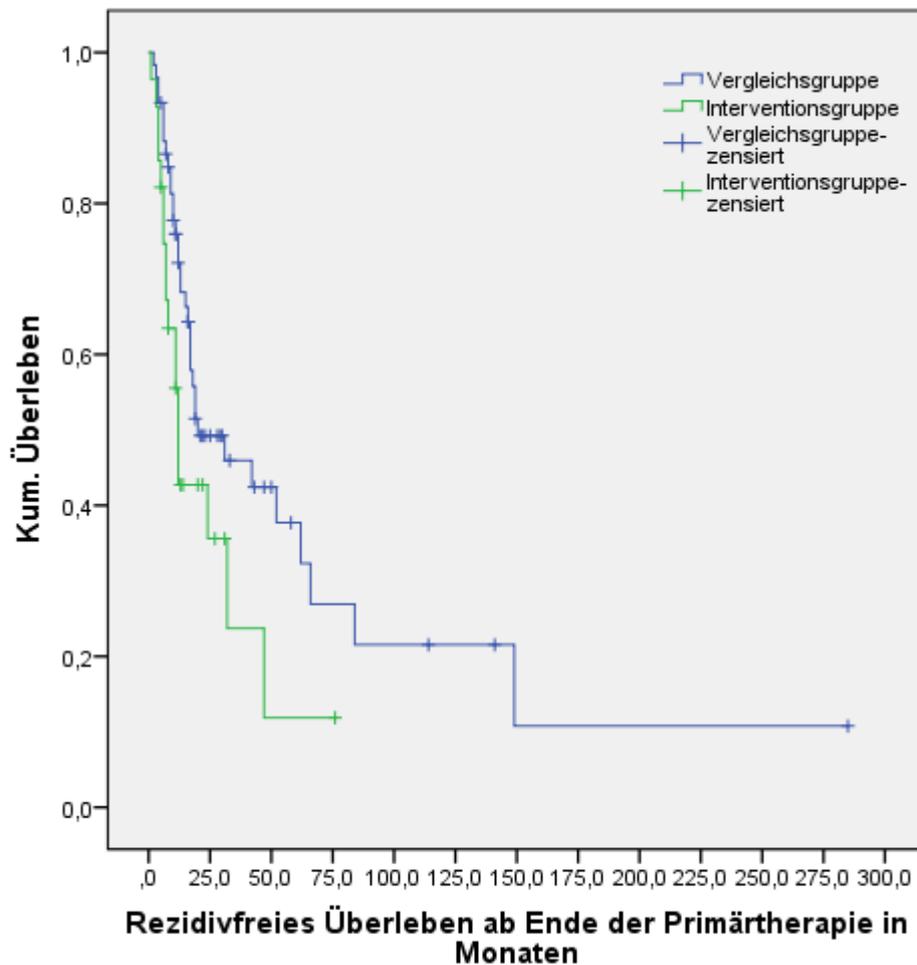
belief sich auf 62,9%, während die 3-Jahresüberlebensrate bei 40,1% lag. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 31,1%.



**Abbildung 18 Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv ab Ende der Primärtherapie**

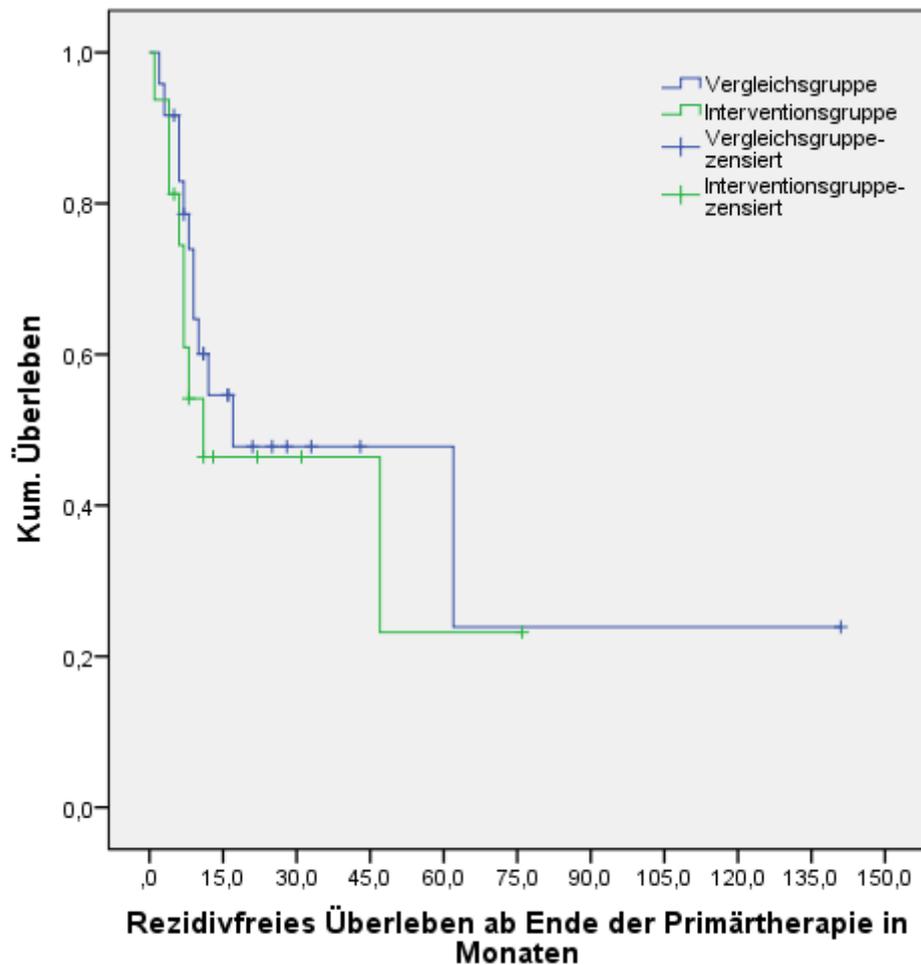
### Rezidivfreies Überleben in Vergleichs- und Interventionsgruppe

Im Vergleich der beiden Patientinnenkollektive ergab sich auch in dieser Analyse kein Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens für die Interventionsgruppe (n=28). In dieser Studie hatte die Interventionsgruppe sogar ein schlechteres Überleben als die Vergleichsgruppe (n=60) (12,00 Monate (Standardfehler 0,768; 95-KI [10,494; 13,506]) vs 20,00 Monate (Standardfehler 12,639; 95-KI [0,000; 44,773])). Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (p=.056). Die 1-Jahresüberlebensrate bzw. 3-Jahresüberlebensrate in der Interventionsgruppe (1-JÜR 42,7%, 3-JÜR 23,7%) lag deutlich unter denen der Vergleichsgruppe (3-JÜR 72,1%, 5-JÜR 46,0%).



**Abbildung 19 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung**

Analog der Ausführungen zur unterschiedlichen Verteilung von Patientinnenmerkmalen wurde auch für das rezidivfreie Überleben die Analyse nur für Patientinnen mit FIGO IIC-IV und mit einem Rezidiv durchgeführt (n=60). Insbesondere bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens wurde deutlich, dass die Überlebenskurve für Patientinnen der Interventionsgruppe (n=16) annähernd mit der der Vergleichsgruppe (n=24) übereinstimmte. Patientinnen mit regelmäßiger Tumormarkerbestimmung hatten im Median ein rezidivfreies Überleben von 11,00 Monaten (Standardfehler 13,916; 95-KI [0,000; 38,275]) gegenüber 17,00 Monaten (Standardfehler 16,364; 95-KI [0,000; 49,074]) für Patientinnen der Vergleichsgruppe. Nach einem Jahr waren noch 46,4% bzw. 54,6% der Patientinnen am Leben, nach 3 Jahren 23,2% bzw. 47,8%. Insbesondere graphisch wurde jedoch deutlich, dass die Überlebenskurven für beide Patientinnenkollektive sehr ähnlich verlaufen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht nachzuweisen (p=.531).

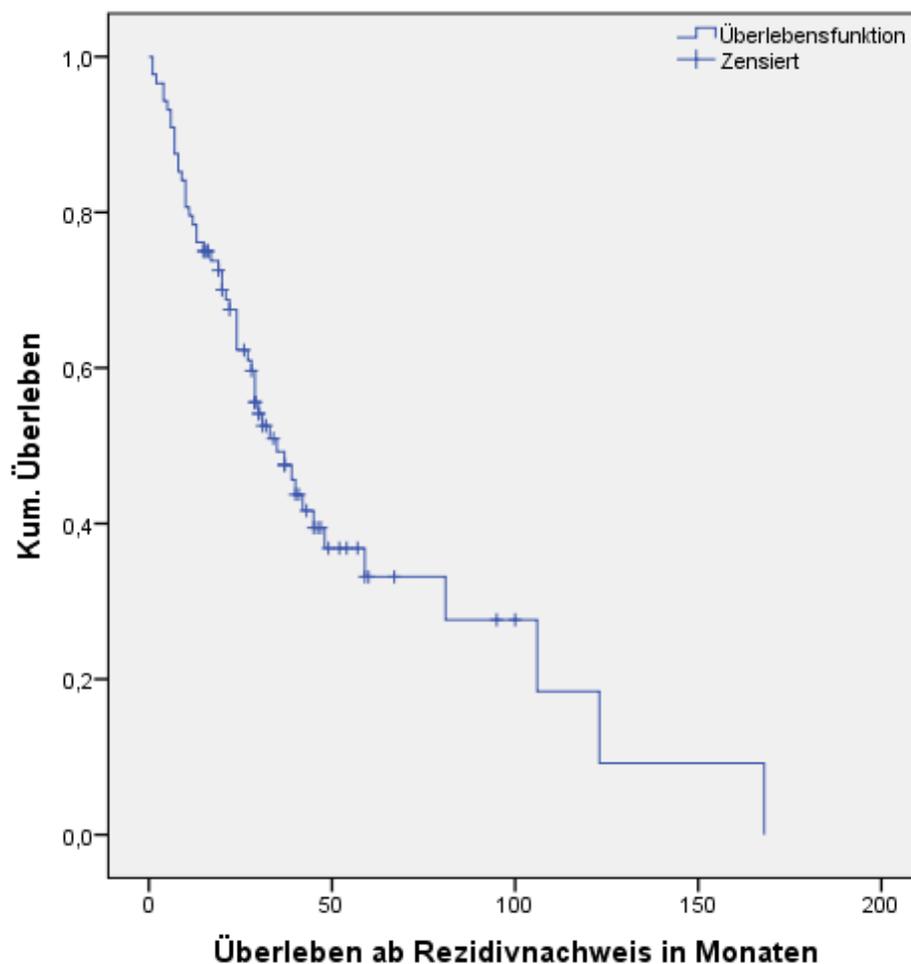


**Abbildung 20 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung für Patientinnen mit FIGO IIIC-V bei Erstdiagnose und nur einem Rezidiv (Vergleichsgruppe n=24, Interventionsgruppe n=26)**

#### 4.1.2.3. Überleben nach Rezidiv

##### Gesamtkollektiv

Das mediane Überleben im Gesamtkollektiv ab Rezidivnachweis belief sich auf 35,00 Monate (Standardfehler 5,323; 95%-KI [24,567; 45,433]). Nach einem Jahr waren noch 78,4 % der Patientinnen am Leben, nach drei Jahren 47,5% und nach fünf Jahren 33,1%.



**Abbildung 21 Überleben ab Rezidivnachweis in Monaten im Gesamtkollektiv**

### Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von etablierten Prognosefaktoren

Analog der Untersuchungen für das Gesamtüberleben wurde untersucht, ob die Prognosefaktoren auch für das Überleben ab Rezidivnachweis gültig waren. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied im Überleben für die Faktoren Zeitpunkt des Rezidivs, Resektionsstatus nach Primäroperation und Rezidivtherapie festgestellt werden.

Für Patientinnen mit Spätrezidiv lag das mediane Überleben bei 42 Monaten (Standardfehler 1,632; 95%-KI [5,801; 12,199]), Patientinnen mit Frührezidiv zeigten dagegen ein medianes Überleben von nur 9 Monaten (Standardfehler 5,193; 95%-KI [31,822; 52,178]). Weiterhin waren sowohl 1-JÜR als auch 3-JÜR ab Rezidivnachweis deutlich höher, wenn in der Primäroperation makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte (siehe Tabelle 28). Auch der Einfluss der Rezidivtherapie konnte erneut

bestätigt werden. Bei einer operativen Resektion in Verbindung mit Chemotherapie im Rezidivfall lebten die Patientinnen im Median 123 Monate (Standardfehler 0,000; 95%-KI [-; -]).

Für die Faktoren FIGO-Stadium bei Erstdiagnose und CA-125-Höhe über der Norm zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben ab Rezidivnachweis festgestellt werden. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 28 dargestellt.

<b>Variable</b>	<i>Medianes Überleben (in Monaten)</i>	<i>1-bzw. 3-JÜR (in %)</i>	<i>Log-Rank-Test (p-Wert)</i>
<b>FIGO-Stadium bei ED</b>			.108
IA-IIB	123,00	80,0; 58,3	
IIIA-IIIB	29,00	75,0; --	
IIIC	33,00	78,3; 46,6	
IV	15,00	60,0; 25,0	
<b>Zeitpunkt des Rezidivs</b>			.000***
Frührezidiv	9,00	36,8; 19,7	
Spätrezidiv	42,00	88,4; 55,60	
<b>Resektionsstatus</b>			.007**
makroskopisch tumorfrei	59,00	85,0; 64,30	
Tumorrest ≤ 1 cm	33,00	66,7; 35,0	
Tumorrest > 1 cm	24,00	65,4; 20,8	
<b>CA-125 über der Norm bei Rezidivnachweis</b>			.109
nein	106,00	84,2; 56,1	
ja	31,00	74,6; 43,1	
<b>Rezidivtherapie</b>			.005**
OP und CTx	123,00	85,4; 68,2	
CTx	29,00	74,6; 39,7	

\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

**Tabelle 28 Übersicht der Ergebnisse der Log-Rank-Tests der getesteten Einflussfaktoren auf das Überleben ab Rezidivnachweis**

#### Überleben ab Rezidivnachweis in Vergleichs- und Interventionsgruppe

Ähnlich den Ergebnissen der Untersuchungen im Gesamtüberleben ergab sich auch für das Überleben ab Rezidivnachweis in der Interventionsgruppe ein im Median kürzeres Überleben im Vergleich zur Vergleichsgruppe (24 Monate (Standardfehler 5,407; 95%-KI [13,402; 34,598]) vs 39 Monate (Standardfehler 6,119; 95%-KI [27,006; 50,994])). Die 1-/3-/5-JÜR belief sich in der Interventionsgruppe auf 67,9%/38,7%/25,8% gegenüber 81,7%/54,1%/36,5% in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied war nicht signifikant (p=.123).

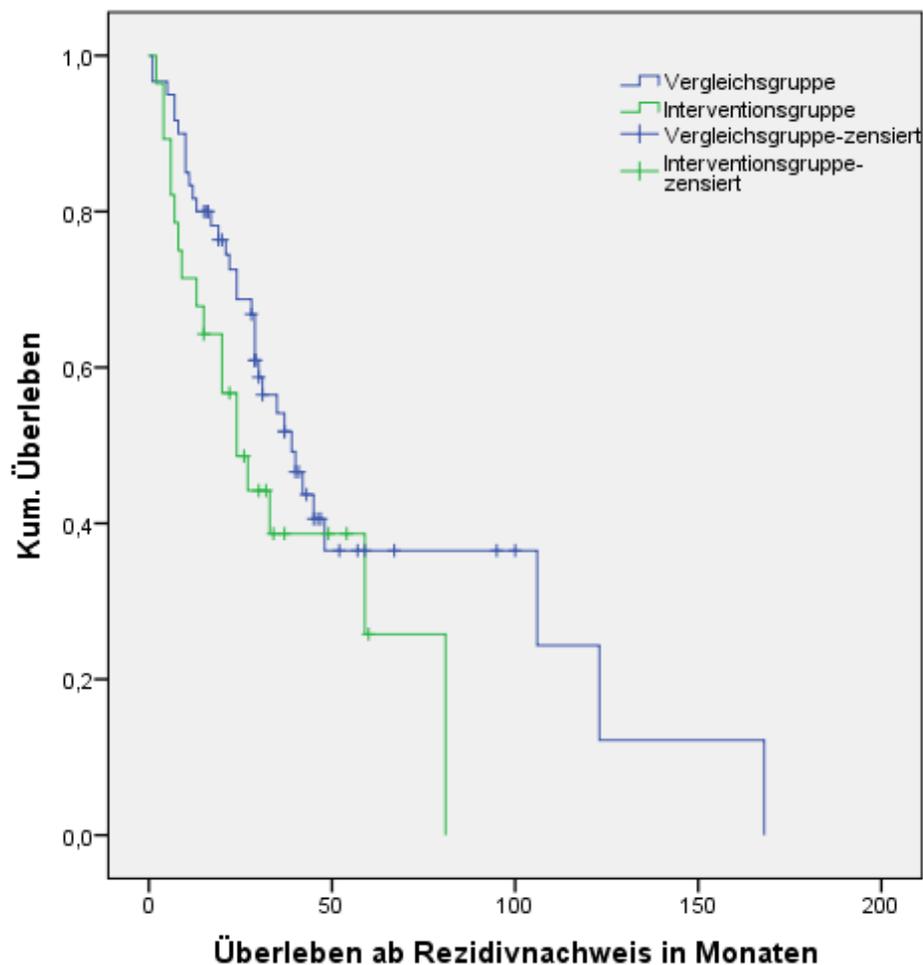


Abbildung 22 Überleben ab Rezidivnachweis in Vergleichs- und Interventionsgruppe

## 4.2. Ergebnisse des prospektiven Protokolls

### 4.2.1. Deskriptive Analyse

#### 4.2.1.1. Univariate Analyse

Aufgrund der Tatsache, dass lediglich n=18 ausgefüllte Fragebögen zurückgesandt wurde, können die Ergebnisse dieser statistischen Auswertung lediglich als Trend interpretiert werden. Die Auflistung der Häufigkeitsverteilungen der Fragen findet sich im Anhang (8.3).

100% der Patientinnen, die einen Fragebogen zurückgesendet hatten, waren zum Zeitpunkt der Erhebung in der Nachsorge, ein Großteil davon (82%) in regelmäßigen Abständen von drei Monaten. 61% derjenigen Patientinnen, die zumindest eine Antwort auf die Frage nach dem Ort der Nachsorge gegeben hatten, befanden sich in ärztlicher Betreuung an der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar München. 100% der befragten Patientinnen gab die Bestimmung von CA-125 an, in der Hälfte der Fälle (50%) in regelmäßigen Zeitabständen von drei Monaten. Lediglich bei 6% der Patientinnen erfolgte eine häufigere Messung des Tumormarkers. Diese Maßnahme ist in 73% auf die Empfehlung des Arztes hin erfolgt, in 27% aufgrund suspekter apparativer Methoden. Weiterhin gaben alle Patientinnen an, dass in der Nachsorge eine Bildgebung erfolgt sei, darunter am häufigsten die Sonografie, Positronen-Emissions-Tomografie (jeweils 61% der Fälle) und Computertomografie (56%). Eine bildgebende Maßnahme war laut befragten Patientinnen in 44% regelmäßig im Drei-Monats-Abstand erfolgt. Auch hierfür lag der Grund meist in der Empfehlung des behandelnden Arztes (78%). Nur 39% der Patientinnen berichteten im Falle des Rezidivs über körperliche Beschwerden, die jedoch stark divergierten<sup>13</sup>.

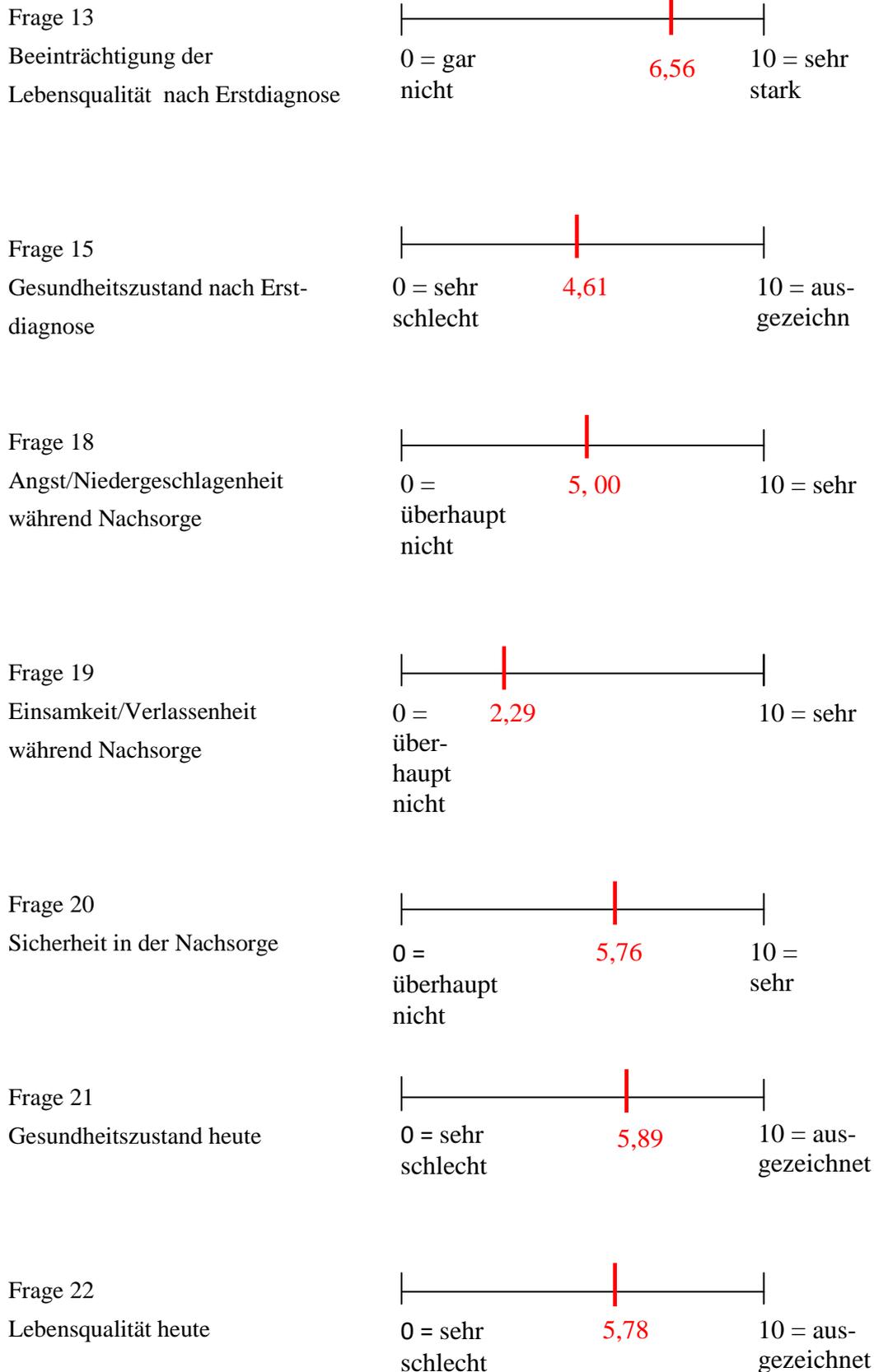
Von den 39% der Patientinnen, die sich gerne eine andere Art der Nachsorge gewünscht hatten, wurde von etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen der Wunsch nach häufigeren Arztgesprächen geäußert (57%). Ein nicht zu verachtender Teil der Patientinnen (43%) sprach sich für andere Methoden aus: mehr Zeit bei den Arztgesprächen, psychologische Betreuung in der Nachsorge. Häufigere Tumormarkerbestimmung kam in 29% der Antwortkombinationen vor. Bei der Festlegung des Zeitintervalls, in dem die Nachsorge stattfinden sollte, sprachen sich jeweils 33% für eine monatliche bzw. eine dreimonatige Visitation beim Arzt aus, ein weiteres Drittel für einen Praxisbesuch nur bei Veränderung des körperlichen Wohlbefindens. Die Untersuchungsmethode, die die Patientinnen mit dem größten Sicherheitsgefühl assoziierten, war in 56% die Tumormarkerbestimmung, gefolgt von PET-CT (44%) und der Untersuchung beim Frauenarzt (33%).

Die Beurteilung subjektiver Zustände erfolgte im Fragebogen anhand von numerischen Skalen. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erstdiagnose war im Mittel mittelstark ausgeprägt (7 Punkte auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 10 (sehr stark)). Dabei wurden das seelische und körperliche Wohlbefinden (71% bzw. 59%) sowie die

---

<sup>13</sup> Gewichtszunahme, Obstipation, Unterbauchschmerzen, Schmerzen im Bereich der Niere

körperliche Aktivität (53%) am häufigsten als die Bereiche angeführt, die am stärksten nach der Erstdiagnose eingeschränkt waren. Den Gesundheitszustand nach der Erstdiagnose beschrieben die Patientinnen im Mittel als in Ordnung (5 Punkte auf einer Skala von 0 (sehr schlecht) bis 10 ausgezeichnet)). Hinsichtlich der Empfindungen in der Nachsorge gaben die Patientinnen ein mittelstarkes Gefühl der Angst/Niedergeschlagenheit (5 Punkte auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr)) aber auch ein mittelstarkes Gefühl der Sicherheit an (6 Punkte auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr)). So war auch die Nachsorge nicht mit einem ausgeprägten Gefühl der Einsamkeit/Verlassenheit verbunden (2 Punkte auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr)). Den heutigen Gesundheitszustand und die Lebensqualität bezeichneten die Patientinnen im Mittel als zufriedenstellend (jeweils 6 Punkte auf einer Skala von 0 (sehr schlecht) bis 10 (ausgezeichnet)). Einen Überblick über die Antwort-Skalen gibt Abbildung 23.



**Abbildung 23 Übersicht über die Antworten hinsichtlich des subjektiven Befindens**

#### 4.2.1.2. Bivariate Analyse

Bei einem Signifikanzniveau von 5 % konnte nur für die Beurteilung des heutigen Gesundheitszustandes ein Unterschied zwischen Patientinnen, die im Rezidivfall nur eine Chemotherapie erhalten oder zusätzlich operiert worden waren, ermittelt werden. Dabei beschrieben Patientinnen, die eine Operation und eine Chemotherapie erhalten hatten, ihren Gesundheitszustand als deutlich besser (siehe Abbildung 21). Weiterhin konnte ein Trend zu einem Unterschied hinsichtlich der Höhe des Sicherheitsgefühls, der durch die Nachsorge vermittelt werden konnte, für die Methode regelmäßige CA-125-Bestimmung gezeigt werden ( $p=.053$ ). Patientinnen ohne regelmäßige CA-125-Bestimmung in der Nachsorge schienen dabei zu einem höheren Sicherheitsgefühl zu tendieren. Ebenso schien die regelmäßige Bestimmung von CA-125 mit einer tendenziell schlechteren heutigen Lebensqualität einherzugehen ( $p=.075$ ). Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 29 dargestellt.

Variable			<i>n</i>	Mittelwert	Signifikanz ( <i>p</i> -Wert)
Sicherheitsgefühl in der Nachsorge					
	Regelmäßige Bestimmung von CA-125	Nein	12	6,33	
		Ja	4	3,50	
		Gesamt	16	5,63	
Gesundheitszustand in Abhängigkeit von					
	Rezidivtherapie	OP	1	8,00	
		CTx	9	4,22	
		OP und CTX	7	7,57	
		Gesamt	17	5,82	
	Anzahl der Chemotherapien ab Rezidiv	≤3	15	5,60	
		>3	2	7,50	
		Gesamt	17	5,82	
	Aktuelle Therapie	Nein	5	6,00	
		Ja	10	6,60	
		Gesamt	15	6,40	
	Regelmäßige Bestimmung von CA-125	Nein	12	6,08	
		Ja	5	5,20	

		Gesamt	17	5,82	.708 <sup>2†</sup> .633 <sup>1</sup>
	CA-125 in der Nachsorge	Nein	7	5,71	
		Ja	10	5,90	
		Gesamt	17	5,82	.805 <sup>2†</sup> .914 <sup>1</sup>
Lebensqualität in Abhängigkeit von					
	Rezidivtherapie	OP	1	6,00	
		CTx	9	5,56	
		OP und CTx	7	6,00	
		Gesamt	17	5,76	.868 <sup>3†a</sup> .959 <sup>4a</sup>
	Anzahl der Chemotherapien ab Rezidiv	≤3	15	5,53	
		>3	2	7,50	
		Gesamt	17	5,76	.403 <sup>2†</sup>
	Aktuelle Therapie	Nein	5	7,20	
		Ja	10	5,50	
		Gesamt	15	6,07	.158 <sup>1</sup> .529 <sup>2†</sup>
	Regelmäßige Bestimmung von CA-125	Nein	12	6,58	
		Ja	5	3,80	
		Gesamt	17	5,76	.162 <sup>2†</sup> .075 <sup>1</sup>
	CA-125 in der Nachsorge	Nein	7	6,29	
		Ja	10	5,40	
		Gesamt	17	5,76	.550 <sup>2†</sup> .559 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> t-Test für unabhängige Stichproben

<sup>2</sup> U-Test nach Mann-Whitney

<sup>3</sup> H-Test nach Kruskal-Wallis

<sup>4</sup> Einfaktorielle ANOVA

† keine Normalverteilung der Daten nach Shapiro-Wilk-Test

<sup>a</sup> Berechnung ohne Unterkategorie OP, da n=1 und somit konstant.

\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

**Tabelle 29 Übersicht über die Ergebnisse des Fragebogens**

## **5. Diskussion**

In dieser Arbeit konnte an einer repräsentativen Gruppe von Patientinnen gezeigt werden, dass bei circa einem Drittel der Patientinnen entgegen der Empfehlung der S3-Leitlinie in der Nachsorge die Bestimmung von CA-125 regelmäßig ( $\geq 2$  Werte vor Rezidivverdacht vorliegend) erfolgte. Weiterhin stellte eine alleinige CA-125-Erhöhung den größten Anteil in der Methodik des Rezidivverdachts sowohl in Interventions- als auch in der Vergleichsgruppe dar. In der Analyse der Zeitintervalle, die bis zum Rezidivnachweis bzw. Therapiebeginn vergingen, zeigte sich für die Interventionsgruppe jedoch ein hauptsächlich verlängertes Intervall zwischen Rezidivverdacht und Rezidivnachweis. Die regelmäßige Bestimmung von CA-125 führte in dieser Studie somit zu einem signifikant längeren Zeitintervall zwischen Rezidivverdacht und Rezidivnachweis. Die Indikation zur Rezidivtherapie wurde jedoch auch bei diesen Patientinnen erst nach weiteren diagnostischen Maßnahmen wie CT oder PET-CT gestellt. Eine Verbesserung des Überlebens konnte weder für das Gesamtüberleben noch für das rezidivfreie Überleben für Patientinnen mit regelmäßiger Tumormarkerbestimmung gezeigt werden.

### **5.1. Diskussion der Methoden**

#### **5.1.1. Retrospektive Analyse**

Für die retrospektive Erhebung der Daten dieser Arbeit war eine vorherige korrekte Dokumentation essentiell. Daten, die in den zur Verfügung stehenden Unterlagen der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar München nicht eruiert werden konnten, wurden telefonisch bei von den Patientinnen angegebenen Hausärzten, Frauenärzten oder Onkologen angefragt. Einschränkungen in der Zugänglichkeit der Daten ergaben sich aus der Tatsache, dass die zu untersuchenden Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose und Rezidivnachweis zum Teil sehr lange zurücklagen. Zwischenzeitliche Arztwechsel und die Abnahme der Tumormarker bei verschiedenen Institutionen (Hausarzt, Frauenarzt, Onkologe) erschwerten die lückenlose Erhebung der Daten zusätzlich. Dies führte dazu, dass die Definition der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung über die Anzahl der erhobenen Tumormarker, nicht immer jedoch über den exakten zeitlichen Zusammenhang, wie z.B. Abnahme alle drei Monate, definiert werden konnte.

Weiterhin wurde die Bestimmung des Tumormarkers zwar anhand der gleichen Labormethode, jedoch nicht immer im selben Labor durchgeführt. In 25% der Fälle fand eine Tumormarkerbestimmung statt, die Gründe dafür konnten retrospektiv jedoch nicht exakt erhoben werden. Dennoch konnte ein großes Patientinnenkollektiv (n=96) untersucht werden, wobei die numerisch ungleiche Verteilung auf Interventions- (n=28) und Vergleichsgruppe (n=68) in der Analyse der Daten beachtet werden sollte.

### **5.1.2. Prospektives Protokoll**

Das von uns erstellte Fragebogeninstrument bestand primär aus eigenständig verfassten Fragen mit vorgegebenen Antworten. Bei Fragen zu subjektiven Empfindungen wurde auf eine einheitliche richtungsgleiche Skalierung geachtet. Zudem waren die Fragen so konzipiert, dass sie in einer überschaubaren Zeit beantwortet werden konnten, um die Motivation der Patientinnen zu erhalten. Die Fragebögen wurden postalisch an Patientinnen verschickt, die laut des Tumorregisters München zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben waren. Bei weiteren Befragungen sollte darauf geachtet werden, gegebenenfalls auf telefonische oder sogar persönliche Interviews zurückzugreifen, um die Resonanz zu erhöhen oder die Befragungen im Rahmen des Nachsorgegesprächs vom behandelnden Arzt durchzuführen.

## **5.2. Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1. Retrospektive Analyse**

Die Ergebnisse der univariaten Analysen, insbesondere die Auswertungen zur Charakteristik der Patientinnen im Gesamtkollektiv bekräftigten die Repräsentativität der Ergebnisse dieser Studie. Auf die ungleiche Verteilung von Prognosefaktoren (FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, R0-Resektion, Zeitpunkt des Rezidivs) in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde in Kapitel 4.1.1. (Charakteristik von Vergleichs- und Interventionsgruppe) bereits verwiesen.

Obwohl in der Vergleichsgruppe keine regelmäßige Tumormarkerbestimmung erfolgte, wurde ebenso wie in der Interventionsgruppe prozentual am häufigsten der Verdacht auf ein Rezidiv durch alleinige Erhöhung des Tumormarkers gestellt. Die Untersuchung der Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht, -nachweis und -therapie ließ zudem die

Schlussfolgerung zu, dass in der Interventionsgruppe insbesondere die Zeit des Rezidivverdachts verlängert war. Es ließ sich somit in Zusammenschau dieser beiden Untersuchungen durch eine regelmäßige Tumormarkerbestimmung kein Vorteil hinsichtlich einer früheren Einleitung der Rezidivtherapie zeigen. Ein eventueller Vorteil einer früh eingeleiteten Rezidivtherapie ließ sich aufgrund der Retrospektivität der Daten jedoch nicht erheben.

Durch die regelmäßige Tumormarkerbestimmung wurde die Zeit der Unwissenheit und Unsicherheit für die Patientinnen verlängert. In der Interventionsgruppe waren zudem sowohl therapie- als auch rezidivfreies Intervall signifikant kürzer als in der Vergleichsgruppe. Beide erstgenannten Intervalle gelten insbesondere in der Beurteilung der Lebensqualität als wichtige Faktoren. Der negative Einfluss auf wichtige Funktionen wie die soziale Rolle oder das emotionale Wohlergehen und die Auswirkung von Symptomen wie Müdigkeit, Dyspnoe oder Schmerzen der Patientinnen wurde bereits von Rustin, Gordon J S et al. 2010 in einer Arbeit zum Einfluss einer frühzeitigen Therapie im Rezidivfall dargelegt (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Die Patientinnen, die aufgrund einer CA-125-Verdopplung eine frühe Rezidivtherapie in der Studie von Rustin, Gordon J S et al. erhalten hatten, hatten 4,8 Monate früher eine Rezidivtherapie erhalten, als die Patientinnen, die dem Arm der verzögerten Therapieeinleitung zugeteilt worden waren. Dieser Unterschied entsprach in etwa dem Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe bei Betrachtung des therapiefreien Intervalls in dieser Arbeit (11,6 Monate vs 18,7 Monate). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Betrachtung des Überlebens ab Randomisierung bzw. ab Rezidivnachweis in den beiden Studien. Patientinnen, die eine frühe Rezidivtherapie in der Studie von Rustin, Gordon J S et al. erhalten hatten, lebten im Median 25,7 Monate, was mit dem Überleben ab Rezidivnachweis in der Interventionsgruppe vergleichbar war (24 Monate). Patientinnen der Vergleichsgruppe wiesen jedoch ein deutlich längeres Überleben ab Rezidivnachweis im Vergleich zu Patientinnen, die eine späte Einleitung der Therapie erhalten hatten, auf (39 Monate vs. 27,1 Monate) (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Das Überleben ab Ende der Primärtherapie wurde in der Arbeit von Rustin, Gordon J S et al. mit 70,8 Monaten angegeben, was über dem Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose im Gesamtkollektiv dieser Arbeit lag (63 Monate). Insgesamt konnten jedoch die Ergebnisse dieser Arbeit die Ergebnisse von Rustin, Gordon et al bekräftigen (Rustin, Gordon J S et al. 2010).

Weiterhin zeigte sich in dieser Arbeit ein signifikant kürzeres Intervall bis zur ersten auffälligen Bildgebung für Patientinnen mit regelmäßiger Tumormarkerbestimmung (Lead Time). Die Lead Time in der Interventionsgruppe von 3 Monaten (84 Tagen) entsprach den Literaturangaben, unter anderem den Daten einer Arbeit für die AGO von W. Meier aus dem Jahr 2009, in der die mittlere Lead Time mit 3,2 Monaten angegeben war (W. Meier 2009). Niloff et. al hatten bereits 1986 von einer Lead Time von 3 Monaten berichtet (Niloff et al. 1986), Tuxen et al. bestätigten die Lead Time von 3 Monaten 2002 erneut (Tuxen et al. 2002). Im Gesamtkollektiv lag die Lead Time in der vorliegenden Arbeit dagegen etwas darunter, bei 1,8 Monaten (50 Tage). Die Lead Time in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe war dagegen erwartungsgemäß länger. Dies ließ vermuten, dass durch eine regelmäßige Tumormarkerbestimmung zwar früher der Verdacht auf ein Rezidiv gestellt werden kann, die bildgebenden Maßnahmen derzeit aber die zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlich noch mikroskopischen oder unspezifischen Veränderungen (noch) nicht spezifischer darstellen können. Pannu et al. sprachen sich in ihrer Arbeit ebenfalls für die Möglichkeit einer weiteren Evaluation apparativer Methoden, insbesondere des PET-CTs, hinsichtlich der Detektion kleinerer Tumormassen aus (Pannu et al. 2004).

Der Versuch zur Definition eines Schwellenwertes von CA-125, ab dem bildgebende Maßnahmen eine ausreichend hohe diagnostische Aussagekraft hinsichtlich eines Rezidivs haben, konnte in dieser Studie nur unzureichend erfolgen. In der Interventionsgruppe war trotz eines verkürzten Intervalls bis zur ersten auffälligen Bildgebung der Tumormarker im Median zum Zeitpunkt der ersten auffälligen Bildgebung höher als in der Vergleichsgruppe und weit über dem in dieser Arbeit als Schwellenwert festgestellten CA-125-Wert. Song et al. führten 2013 ebenfalls eine Studie zur Erhöhung von CA-125 im Krankheitsverlauf des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms im Hinblick auf die Detektion eines Rezidivs durch (Song et al. 2013). Dabei gaben die Autoren für eine 8-fache Erhöhung von CA-125 eine Sensitivität von 91,5%, eine Spezifität von 84,6% und einen positiven prädiktiven Wert von 93,1% an. Die Lead Time bis zum Erreichen dieses Wertes lag bei 68,5 Tage. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten dieser Arbeit hinsichtlich der CA-125-Werte in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt des Rezidivs. Dieses wurde als das 9-fache des postinterventionellen Wertes nach Primärtherapie beschrieben. Es sollten daher weitere Studien folgen, die zum einen den Verlauf des Tumormarkers für Patientinnen, möglicherweise in Abhängigkeit des Wertes nach abgeschlossener

Primärtherapie, betrachten und zum anderen bildgebende Auffälligkeiten und CA-125-Höhe besser korrelieren.

Im Verlauf der Nachsorge stellen im klinischen Alltag nämlich insbesondere Erhöhungen des Tumormarkers innerhalb des Normbereichs sowohl für den behandelnden Arzt als auch für die Patientin ein Problem dar. In diesem Graubereich hängt es oft von den Erfahrungen und Empfehlungen des Arztes ab, ob weitere diagnostische Maßnahmen wie CT, PET-CT oder MRT erfolgen oder nicht. Einheitliche Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise bei gleichzeitig unauffälliger Bildgebung existieren bisher nicht (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Möglicherweise lässt sich durch strukturierte prospektive Beobachtungen in der Nachsorge, der Umgang mit steigenden Tumormarkern im Normbereich genauer untersuchen.

Um die Repräsentativität des untersuchten Kollektivs zu prüfen, wurden die Überlebensdaten des Gesamtkollektivs mit denen des Tumorregister Münchens und der AGO verglichen. Ein Vergleich mit den Daten des Tumorregister Münchens hinsichtlich der Ergebnisse im Gesamtkollektiv und unterteilt nach FIGO-Stadien ergab für die Daten dieser Arbeit ein deutlich besseres Gesamtüberleben. Das mediane Überleben im Gesamtkollektiv nach Datenlage des Tumorregisters im Zeitraum von 1998-2011 lag bei ca. 40 Monaten vs. 63 Monaten in dieser Studie. Patientinnen im FIGO-Stadium IIIC und IV lebten in dieser Studie im Median fast doppelt so lang (FIGO IIIC: 36 Monate vs. 66 Monate, FIGO IV 18 Monate vs 42 Monate) (Tumorregister München am Tumorzentrum München - Marchioninistr. 15 - D-81377 München). Diese Unterschiede sind zum einen durch das längere Follow-up der Daten des Tumorregisters München und zum anderen durch das Vorliegen eines selektierten Patientinnenguts in dieser Studie zu erklären. Von der AGO wurden im Jahr 2009 Studien anlässlich einer Qualitätssicherungserhebung in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms und im Rezidivfall veröffentlicht (Du Bois et al. 2009b, 2009a). Ein Vergleich mit den Überlebensdaten nach Erstdiagnose ergab ein ähnliches Überleben wie in der Analyse dieser Arbeit. Für Patientinnen in FIGO-Stadien IIB-IV zeigte sich ein medianes Überleben von 50,9 Monaten, was etwas kürzer als das Ergebnis des Gesamtüberlebens für alle FIGO-Stadien von 63 Monaten in dieser Arbeit war (Du Bois et al. 2009b). Auch das Überleben ab Rezidivnachweis war in dieser Arbeit besser als in der von AGO publizierten Studie (35 Monate vs 20,2 Monate) (Du Bois et al. 2009a).

Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das rezidivfreie Überleben zeigten sich in dieser Studie schlechtere Daten für Patientinnen mit regelmäßiger Tumormarkerbestimmung. Eine regelmäßige Bestimmung von CA-125 beim unselektierten Patientinnengut brachte damit kein Überlebensvorteil und bekräftigte die Empfehlungen der S3-Leitlinie der AGO (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Unter Anpassung von Patientinnencharakteristika (FIGO-Stadium bei Erstdiagnose und Anzahl der Rezidive im Verlauf), die in Vergleichs- und Interventionsgruppe unterschiedlich verteilt waren, konnte der Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen etwas angeglichen werden. Mögliche Ursachen für die dennoch schlechteren Überlebensdaten der Interventionsgruppe könnten an der ungleichen Verteilung von Prognosefaktoren gelegen haben. Die Betrachtung der Charakteristik der Interventions- und Vergleichsgruppe machte deutlich, dass sich anteilig mehr Patientinnen mit Frührezidiv und mit postoperativem Tumorrest in der Interventionsgruppe befanden. Das rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs war jedoch identisch mit den Daten von Fleming et al. aus dem Jahre 2011 (Fleming et al.). In dieser Studie zur Untersuchung des Einflusses von CA-125 auf das Ergebnis einer sekundären Operation im Rezidivfall lag das rezidivfreie Überleben wie in dieser Arbeit bei 19 Monaten (Fleming et al.). Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit optimaler, sprich R0-Resektion im Rezidivfall, von 47 Monaten entsprach in etwa dem Gesamtüberleben der Interventionsgruppe in dieser Arbeit (49 Monate). Die Patientinnen in der Arbeit von Fleming et al. hatten im Median 16,4 Wochen nach CA-125-Verdopplung (Ausgangswert: CA-125-Wert nach Primärtherapie) eine Therapie erhalten. Diese Zeit entsprach in etwa dem Zeitintervall zwischen Rezidivverdacht und Rezidivtherapie für die Subgruppe der Patientinnen in dieser Studie, bei denen aufgrund einer alleinigen Tumormarkererhöhung der Rezidivverdacht gestellt wurde (14,7 Wochen).

Eine weitere Schlussfolgerung, die aus dem hohen Anteil von Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren in der Interventionsgruppe jedoch gezogen werden konnte, ist die Tatsache, dass selbst Patientinnen, die im klinischen Alltag als Risikopatientinnen für ein Rezidiv betrachtet werden, nicht von einer regelmäßigen Tumormarkerbestimmung profitieren. Damit wurde auch deutlich, dass regelmäßige Bestimmungen von CA-125, die in der Nachsorge häufig auch auf Empfehlung des Arztes im Wissen eines erhöhten Rezidivrisikos durchgeführt werden, nicht das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben verbessern. Patientinnen sollten daher vom behandelnden Arzt der Nachsorge, selbst in einer Hochrisikosituation im Hinblick

auf die Lebensqualität, ausführlich hinsichtlich des bisher nicht belegten Nutzens einer regelmäßigen Tumormarkerbestimmung beraten werden (Rustin, Gordon J S et al. 2010) (W. Meier 2009).

Die Daten dieser Arbeit zeigten, dass die Höhe des Tumormarkers zum Zeitpunkt des Rezidivs einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben scheint. Eine Erhöhung über die Norm war in dieser Arbeit mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert. In einer Arbeit von Wang et al., die ebenfalls der Frage nach dem Umgang mit steigenden CA-125-Werten und fehlender klinischer Symptomatik nachging, ergaben sich ähnliche Werte hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von einer CA-125-Erhöhung zum Zeitpunkt des Rezidivs. Für Patientinnen, die das 1,67-Fache des CA-125-Ausgangswertes zum Zeitpunkt des Rezidivs aufwiesen, wurde ein Gesamtüberleben von 55 Monaten angegeben (Wang et al. 2013), was vergleichbar mit dem Gesamtüberleben der Patientinnen mit CA-125-Erhöhung über die Norm (35 IU/ml) in dieser Arbeit war (59 Monate). Die CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises lag in der Arbeit von Wang et al. mit im Median 53 IU/ml jedoch deutlich unter des in dieser Arbeit errechneten CA-125-Wertes zum Rezidivnachweis (181 IU/ml). Entsprechend den Aussagen von Markman et al. konnte somit die Höhe des Tumormarkers zum Zeitpunkt des Rezidivs als wichtiger Prognosefaktor bekräftigt werden (Markman et al. 2006a). Neben der CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des Rezidivs scheint auch der postoperative CA-125-Wert einen Einfluss auf das Überleben ab Rezidivnachweis zu haben, wie auch Grivas et al. 2010 zeigen konnten (Grivas et al. 2010). In letztgenannter Arbeit konnte für Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms ebenso bestätigt werden, dass die postinterventionelle Höhe des Tumormarkers einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben darstellt. Daher sollten weitere Studien folgen, die zum einen die Rolle des postoperativen/–interventionellen CA-125-Wertes und insbesondere deren Beeinflussung sowie zum anderen die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens weiter untersuchen. Möglicherweise lässt sich anhand dieser Werte eine Selektion an Patientinnen durchführen, die von einer früh eingeleiteten Rezidivtherapie profitieren könnten.

In dieser Studie konnte ein positiver Einfluss für eine Rezidivtherapie, bestehend aus einer Operation und Chemotherapie, auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Dass Patientinnen, bei denen die Operation und Second-Line-Chemotherapie im Rezidivfall durchgeführt wird, eine signifikant bessere Prognose haben im Vergleich zu

Patientinnen mit alleiniger Chemotherapie, wurde bereits mehrfach belegt (Deutscher Ärzte-Verlag GmbH und Ärzteblatt) (Gadducci et al. 2013) (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Im Falle einer Operation im Rezidivfall, profitierten Patientinnen jedoch nur dann von der Operation, wenn eine komplette Resektion der Tumormassen erreicht werden konnte (Harter et al. 2006). Hier ist zu beachten, dass es sich bei der Indikation zur Rezidivoperation um eine Patientenselektion handelt, da nur Patientinnen mit geringer Tumorlast, Spätrezidiv und gutem Allgemeinzustand eine Operation angeboten wird. Dieser Parameter wurde in dieser Studie nicht erhoben, die Ergebnisse hinsichtlich der Überlebensanalysen wurden unabhängig des postoperativen Tumorrest nach Sekundäroperation berechnet. Neben Faktoren wie initialem FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, makroskopischer Tumorfreiheit nach Primäroperation und dem Fehlen von Aszites > 500ml, die eine Komplettresektion des Tumors im Rezidivfall begünstigten (Harter et al. 2006; Harter et al. 2011), konnte von Fleming et al. für das Outcome einer sekundären zytoreduktiven Operation bereits einen Vorteil für eine frühe Intervention nach CA-125-Anstieg gezeigt werden (Fleming et al. 2011). Eine Verzögerung der operativen Therapie resultierte in dieser Arbeit in der Verringerung der Chance auf komplette Tumorsektion im Rezidivfall (Fleming et al.). Der Großteil der Patientinnen im vorliegenden Gesamtkollektiv erhielt jedoch, wahrscheinlich aufgrund eines nicht lokal begrenzten Befundes, eine Chemotherapie im Rezidivfall. Für diese Patientinnen konnte wiederum von Rustin et al. gezeigt werden, dass der Beginn einer Chemotherapie nur aufgrund eines CA-125-Anstieges kein Überlebensvorteil brachte (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Ein vorrangiges Ziel sollte es daher sein, Rezidive frühzeitig detektieren zu können und operieren zu können, wenn die Tumormasse noch lokal begrenzt und damit resektabel ist. Inwiefern eine regelmäßige Tumormarkerbestimmung, ähnlich der Bestimmung unter primärer oder Second-line-Chemotherapie (W. Meier 2009), als Verlaufsmarker in der frühzeitigen Detektion eines Rezidivs dabei eine Rolle spielt, bleibt abzuwarten.

### **5.2.2. Prospektives Protokoll**

Für die regelmäßige Bestimmung von CA-125 konnte, wie bereits dargelegt, kein Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben gezeigt werden. Dennoch war für 56% der Patientinnen der Tumormarker der wichtigste Parameter in

der Nachsorge. Dies konnte bereits in einer großen Studie der NOGGO und AGO gezeigt werden (W. Meier 2009).

Wie die Trends der Umfrage dieser Studie unter Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms zeigten, sollte jedoch bei allen Untersuchungen der Nachsorge die Erhaltung der Lebensqualität im Mittelpunkt stehen (Fehm et al. 2005; W. Meier 2009). Die serielle Bestimmung von CA-125 scheint für Patientinnen weiterhin ein zweischneidiges Schwert zu sein: für die meisten Patientinnen ist der Tumormarker zwar mit der größten Sicherheit verbunden, die Angst vor einer Erhöhung und die damit verbundene Unsicherheit führen jedoch zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (W. Meier 2009). Aus der Tatsache, dass auch in dieser Arbeit kein Überlebensvorteil für Patientinnen mit regelmäßiger Bestimmung gezeigt werden konnte, ergaben sich zwei wichtige Konsequenzen. Einerseits bedeutete dies, wie bereits dargelegt, eine Bekräftigung der aktuellen Leitlinie und damit der klassischen Nachsorge bestehend aus körperlicher Untersuchung, gynäkologischer Tastuntersuchung und transvaginale Sonografie als Standardverfahren in der Nachsorge. Andererseits legten die Daten dieser Arbeit nahe, dass sich die Ablehnung einer seriellen Bestimmung von CA-125, selbst bei Patientinnen, die ein hohes Risiko für ein Rezidiv vorweisen, nicht nachteilig auf das Überleben der Patientinnen auswirkte. Sowohl die Daten von Rustin et al. wie auch die Daten dieser Studie haben dies gezeigt (Rustin, Gordon J S et al. 2010). In gemeinsamer Absprache mit der Patientin sollte daher individuell eine kritische Entscheidung für oder gegen eine serielle Bestimmung von CA-125 getroffen werden.

Weiterhin legten die Ergebnisse des Fragebogens dieser Studie und die Empfehlungen der AGO-Leitlinie nahe, dass ein zentraler Bestandteil der Nachsorge die psychoonkologische Betreuung sein sollte (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Die Bestimmung des Tumormarkers war in dieser Studie zwar mit der größten Sicherheit verbunden, die Mehrzahl der Patientinnen wünschte sich in dieser Studie jedoch nicht häufigere Tumormarkerbestimmungen, sondern insbesondere einen konstanten ärztlichen Gesprächspartner.

Ein einheitliches Protokoll für die Nachsorge des Ovarialkarzinoms zu entwickeln, bleibt daher weiterhin der Gegenstand weiterer Studien. Möglicherweise muss jedoch von einer einheitlichen Bestimmung Abstand genommen werden und individuell gemeinsam mit der Patientin ein Konzept erarbeitet werden.

## 6. Zusammenfassung

Bisher konnte durch den Einsatz von CA-125 und eine durch einen CA-125-Anstieg vorzeitig eingeleitete Rezidivtherapie keine Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit Ovarialkarzinom gezeigt werden (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Vielmehr verschlechterte sich durch das verkürzte therapiefreie Intervall die Lebensqualität der Patientinnen entscheidend (Rustin, Gordon J S et al. 2010). Ziel dieser Arbeit war es, insbesondere den Einfluss einer regelmäßigen Tumormarkerbestimmung im Rezidivfall des Ovarialkarzinoms auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben zu untersuchen. Zusätzlich sollte anhand eines Fragebogens die Lebensqualität und die Wünsche der Patientinnen an die Nachsorge ermittelt werden. Dazu erfolgte eine retrospektive Studie von n= 96 Patientinnen mit Rezidiv des Ovarialkarzinoms, die sich in der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar München in Behandlung befanden. Zur Ermittlung der Lebensqualität wurde ein selbst gestalteter Fragebogen an die Patientinnen versandt, die sich nach Recherche im Tumorregister München zu diesem Zeitpunkt noch in der Nachsorge befanden (n=44).

Bei 55 % der Patientinnen wurde in der Nachsorge die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 mindestens einmal durchgeführt, bei rund einem Drittel der Patientinnen fand entgegen den Empfehlungen der Leitlinien eine regelmäßige Bestimmung (mindestens 2 Werte vor Rezidivverdacht vorliegend) statt (29 %). In 22 % der Fälle wurde im Gesamtkollektiv der Rezidivverdacht durch eine Erhöhung des Tumormarkers gestellt, in 12 % durch klinische Symptome und in 9 % durch die klassische Nachsorge. Der Rezidivnachweis erfolgte zum Großteil (82 %) durch apparative Methoden (CT, PET-CT oder MRT). Bei 78 % der Patientinnen wurde zum Zeitpunkt des gesicherten Rezidivs ein über die Norm erhöhter CA-125-Wert gemessen. 59 % der Patientinnen (n=52) waren zum Ende des Beobachtungszeitraums verstorben.

In der Untersuchung der Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht, -nachweis und -therapie zeigte sich ein signifikant längeres Intervall zwischen Rezidivverdacht und Rezidivtherapie in der Interventionsgruppe, was insbesondere auf ein längeres Zeitintervall zwischen Rezidivverdacht und Rezidivnachweis im Vergleich zur Vergleichsgruppe zurückzuführen war (59 Tage vs. 22 Tage,  $p < .000$ ). Damit waren die Patientinnen mit regelmäßiger Tumormarkerbestimmung einem längerem Zeitraum der Unsicherheit und Ungewissheit ausgesetzt. Zudem waren sowohl therapie- (324 Tage vs

523 Tage,  $p=.011$ ) als auch rezidivfreies Intervall (318 Tage vs 501 Tage,  $p=.023$ ) in der Interventionsgruppe signifikant kürzer als in der Vergleichsgruppe.

Hinsichtlich der CA-125-Werte im Krankheitsverlauf konnte eine negative Korrelation zwischen der Tumormarkerhöhe zum Zeitpunkt des gesicherten Rezidivs mit dem Überleben ab Rezidivnachweis ( $r= -.34$ ,  $p=.002$ ) und eine Korrelation eines über die Norm erhöhten CA-125-Wertes nach Abschluss der Primärtherapie mit dem Überleben ab Rezidivnachweis ( $r= -.16$ ,  $p= .14$ ) gezeigt werden.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens konnte kein Vorteil für Patientinnen mit regelmäßiger Tumormarkerbestimmung gezeigt werden. Möglicherweise ursächlich für die schlechteren Überlebensdaten der Interventionsgruppe könnte die ungleiche Verteilung von Prognosefaktoren sein, da sich anteilig mehr Patientinnen mit Frührezidiv und postoperativem Tumorrest in der Interventionsgruppe befanden. Es ließ sich daraus jedoch auch ableiten, dass selbst bei Hochrisiko-Patientinnen die regelmäßige Tumormarkerbestimmung keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben hatte.

Den Ergebnissen des prospektiven Fragebogens zufolge waren die Patientinnen, die sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums noch in der Nachsorge befanden, zum Großteil mit den Methoden der Nachsorge zufrieden. Die aktuelle Lebensqualität gaben die Befragten als zufriedenstellend an, fühlten sich jedoch nur unzureichend sicher. Auch in dieser Studie gaben die Patientinnen die Bestimmung des Tumormarkers als die Nachsorgemöglichkeit an, die Ihnen die meiste Sicherheit vermittelte. Insbesondere zeigte sich jedoch der Wunsch nach stärkerer psychologischer Betreuung durch den behandelnden Arzt.

Der Umgang mit dem Tumormarker CA-125 in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms stellt damit weiterhin eine große Herausforderung sowohl für den behandelnden Arzt als auch für die Patientinnen selbst dar. Möglicherweise lassen sich durch die postinterventionelle Bestimmung von CA-125 oder die zusätzliche Bestimmung von weiteren Parametern diejenigen Patientinnen selektieren, die von einer regelmäßigen Tumormarkerbestimmung profitieren könnten. Es bedarf jedoch insbesondere im Hinblick auf die Lebensqualität der Patientinnen einen sorgfältigen Einsatz von CA-125 in gemeinsamer Absprache mit den Patientinnen.

## **7. Danksagung**

Ich möchte meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt für die Vergabe des Themas danken. Mein Dank für die großartige Unterstützung, freundliche Betreuung und Hilfestellung in allen Belangen gilt sowohl Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt als auch Frau Anna Schneider. Weiterhin möchte ich Herrn Dr. rer. Nat. Alexander Hapfelmeier für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

## 8. Literaturverzeichnis

Cancer Facts & Figures - 2013, zuletzt geprüft am 27.01.2014.

NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer (1995). In: *JAMA* 273 (6), S. 491–497.

Bast, Robert C. (2004): Early detection of ovarian cancer: new technologies in pursuit of a disease that is neither common nor rare. In: *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 115, S. 233-47; discussion 247-8.

Bast, Robert C. (2010): Biomarkers for ovarian cancer: new technologies and targets to address persistently unmet needs. In: *Cancer Biomark* 8 (4-5), S. 161–166. DOI: 10.3233/CBM-2011-0209.

Bell, R.; Petticrew, M.; Luengo, S.; Sheldon, T. A. (1998): Screening for ovarian cancer: a systematic review. In: *Health Technol Assess* 2 (2), S. i-iv, 1-84.

Beşe, T.; Demirkiran, F.; Arvas, M.; Oz, A. U.; Kösebay, D.; Erkün, E. (1997): What should be the cut-off level of serum CA125 to evaluate the disease status before second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma? In: *Int. J. Gynecol. Cancer* 7 (1), S. 42–45.

Brun, J. L.; Feyler, A.; Chêne, G.; Saurel, J.; Brun, G.; Hocké, C. (2000): Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. In: *Gynecol. Oncol.* 78 (1), S. 21–27. DOI: 10.1006/gyno.2000.5805.

Burger, Robert A.; Brady, Mark F.; Bookman, Michael A.; Fleming, Gini F.; Monk, Bradley J.; Huang, Helen; Mannel, Robert S.; Homesley, Howard D.; Fowler, Jeffrey; Greer Benjamin E.; Boente, Matthew; Birrer Michael J.; Liang Sharon X for the Gynecologic Oncology Group. (2011): Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 365 (26), S. 2473–2483. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390.

Burges, Alexander; Schmalfeldt, Barbara (2011): Ovarian cancer: diagnosis and treatment. In: *Dtsch Arztebl Int* 108 (38), S. 635–641. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0635.

Castellucci, Paolo; Perrone, Anna M.; Picchio, Maria; Ghi, Tullio; Farsad, Mohsen; Nanni, Cristina; Messa, Cristina; Merigliola, Maria C.; Pelusi, Giuseppe; Al-Nahhas, Adil; Rubello, Domenico; Fazio, Ferruccio; Fanti, Stefano. (2007): Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. In: *Nucl Med Commun* 28 (8), S. 589–595. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3281afa256.

Chung, Hyun Hoon; Kang, Won Jun; Kim, Jae Weon; Park, Noh-Hyun; Song, Yong-Sang; Chung, June-Key; Kang, Soon-Beom; Lee, Hyo.Pyo. (2007): Role of [18F]FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. In: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34 (4), S. 480–486. DOI: 10.1007/s00259-006-0260-x.

Cramer, D. W.; Welch, W. R.; Hutchison, G. B.; Willett, W.; Scully, R. E. (1984): Dietary animal fat in relation to ovarian cancer risk. In: *Obstet Gynecol* 63 (6), S. 833–838.

Crawford, S. M.; Peace, J. (2005): Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? In: *Ann. Oncol.* 16 (1), S. 47–50. DOI: 10.1093/annonc/mdi012.

- Crawford, Simon C.; Vasey, Paul A.; Paul, Jim; Hay, Andrea; Davis, Jo A.; Kaye, Stan B. (2005): Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. In: *J. Clin. Oncol.* 23 (34), S. 8802–8811. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1287.
- Crayford, T. J.; Campbell, S.; Bourne, T. H.; Rawson, H. J.; Collins, W. P. (2000): Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. In: *Lancet* 355 (9209), S. 1060–1063. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02038-9.
- Das, Partha M.; Bast, Robert C. (2008): Early detection of ovarian cancer. In: *Biomark Med* 2 (3), S. 291–303. DOI: 10.2217/17520363.2.3.291.
- Dauwen, H.; van Calster, B.; Deroose, C. M.; Op de Beeck, K; Amant, F.; Neven, P.; Berteloot, P.; Leunen, K.; Timmerman, D.; Vergote, I. (2013): PET/CT in the staging of patients with a pelvic mass suspicious for ovarian cancer. In: *Gynecol. Oncol.* 131 (3), S. 694–700. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.020.
- Deutscher Ärzte-Verlag GmbH; Ärzteblatt, Redaktion Deutsches: Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom: Entwicklungen der operativen und systemischen Therapie (05.02.1999). Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/archiv/15393/Das-fortgeschrittene-Ovarialkarzinom-Entwicklungen-der-operativen-und-systemischen-Therapie>, zuletzt geprüft am 27.01.2014.
- Diamandis, Eleftherios P.; Borgoño, Carla A.; Scorilas, Andreas; Yousef, George M.; Harbeck, Nadia; Dorn, Julia; Schmalfeldt, Barbara; Schmitt, Manfred. (2003): Immunofluorometric quantification of human kallikrein 5 expression in ovarian cancer cytosols and its association with unfavorable patient prognosis. In: *Tumour Biol.* 24 (6), S. 299–309.
- Dorn, Julia; Schmitt, Manfred; Kates, Ronald; Schmalfeldt, Barbara; Kiechle, Marion; Scorilas, Andreas; Diamandis, Eleftherios P.; Harbeck, Nadia. (2007): Primary tumor levels of human tissue kallikreins affect surgical success and survival in ovarian cancer patients. In: *Clin. Cancer Res.* 13 (6), S. 1742–1748. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2482.
- Dragosavac, Sanja; Derchain, Sophie; Caserta, Nelson M G; Souza, Gustavo de (2013): Staging recurrent ovarian cancer with (18)FDG PET/CT. In: *Oncol Lett* 5 (2), S. 593–597. DOI: 10.3892/ol.2012.1075.
- Du Bois, A.; Harter, P. (2006): The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. In: *Ann. Oncol.* 17 Suppl 10, S. x235-40. DOI: 10.1093/annonc/mdl266.
- Du Bois, A.; Rochon, J.; Lamparter, C.; Pfisterer, J. (2009a): Die Qualität der Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland.
- Du Bois, A.; Rochon, J.; Lamparter, C.; Pfisterer, J. (2009b): Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland.
- Fehm, Tanja; Heller, Franz; Krämer, Stefan; Jäger, Wolfram; Gebauer, Gerhard (2005): Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. In: *Anticancer Res.* 25 (3A), S. 1551–1554.
- Fleming, Nicole D.; Cass, Ilana; Walsh, Christine S.; Karlan, Beth Y.; Li, Andrew J. (2011): CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic Oncology* 121 (2), S. 249–252. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.01.014.
- Fulham, M. J.; Carter, J.; Baldey, A.; Hicks, R. J.; Ramshaw, J. E.; Gibson, M. (2009): The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as

part of the Australian PET Data Collection Project. In: *Gynecol. Oncol.* 112 (3), S. 462–468. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.027.

Funicelli, L.; Travaini, L. L.; Landoni, F.; Trifirò, G.; Bonello, L.; Bellomi, M. (2010): Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: the role of CT and [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT. In: *Abdom Imaging* 35 (6), S. 701–707. DOI: 10.1007/s00261-009-9578-8.

Gadducci, Angiolo; Cosio, Stefania; Zola, Paolo; Sostegni, Benedetta; Fuso, Luca; Sartori, Enrico (2013): Prognostic factors and clinical outcome of patients with recurrent early-stage epithelial ovarian cancer: an Italian multicenter retrospective study. In: *Int. J. Gynecol. Cancer* 23 (3), S. 461–468. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318286665b.

Grivas, A.; Lianos, E.; Internos, I.; Papaxoinis, G.; Tselepatiotis, E.; Ziras, N.; Athanasiou, A. E. (2010): Adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer: prognostic factors and final outcome. In: *J BUON* 15 (4), S. 647–651.

Harmandayan, Garo Z.; Gao, Feng; Mutch, David G.; Virgo, Katherine S.; Gibb, Randall K.; Johnson, Frank E. (2011): Ovarian cancer patient surveillance after curative-intent initial treatment. In: *Gynecol. Oncol.* 120 (2), S. 205–208. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.10.028.

Harter, Philipp; Beutel, Bianca; Alesina, Piero F.; Lorenz, Dietmar; Boergers, Andre; Heitz, Florian; Hils, Rita; Kurzeder, Christian; Traut, Alexander; du Bois, Andreas. (2014): Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer. In: *Gynecol. Oncol.* DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.027.

Harter, Philipp; Du Bois, Andreas; Hahmann, Maik; Hasenburg, Annette; Burges, Alexander; Loibl, Sibylle; Groppe, Martina; Huober, Jens; Fink, Daniel; Schröder, Willibald; Schmalfeldt, Barbara; Emons, Guenter; Pfisterer, Jacobus; Wollschlaeger, Kerstin; Breitbach, Georg-Peter; Tanner, Berno; Münstedt, Karsten; Meerpohl, Hans-Gerd; Sehouli, Jalid. (2006): Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. In: *Ann. Surg. Oncol.* 13 (12), S. 1702–1710. DOI: 10.1245/s10434-006-9058-0.

Harter, Philipp; Sehouli, Jalid; Reuss, Alexander; Hasenburg, Annette; Scambia, Giovanni; Cibula, David; Mahner, Sven; Vergote, Ignace; Reinthaller, Alexander; Burges, Alexander; Haker, Lars; Pölcher, Martin; Kurzeder, Christian; Canzler, Ulrich; Petry, Karl Ulrich; Obermair, Andreas; Petru, Edgar; Schmalfeldt, Barbara; Lorusso, Domenica; du Bois, Andreas. (2011): Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. In: *Int. J. Gynecol. Cancer* 21 (2), S. 289–295. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd.

Havrilesky, Laura J.; Whitehead, Clark M.; Rubatt, Jennifer M.; Cheek, Robert L.; Groelke, John; He, Qin; Malinowski, Douglas P.; Fischer, Timothy J.; Berchuck, Andrew. (2008): Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. In: *Gynecol. Oncol.* 110 (3), S. 374–382. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.04.041.

Hebel, Carolin B.; Behrendt, Florian F.; Heinzl, Alexander; Krohn, Thomas; Mottaghy, Felix M.; Bauerschlag, Dirk O.; Verburg, Frederik A. (2013): Negative (18)F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. In: *Eur J Radiol.* DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.12.006.

- Hogdall, E. V.; Høgdall, C. K.; Tingulstad, S.; Hagen, B.; Nustad, K.; Xu, F. J.; Bast R.C.; Jacobs, I.J.. (2000): Predictive values of serum tumour markers tetranectin, OVX1, CASA and CA125 in patients with a pelvic mass. In: *Int. J. Cancer* 89 (6), S. 519–523.
- Holschneider, C. H.; Berek, J. S. (2000): Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. In: *Semin Surg Oncol* 19 (1), S. 3–10.
- Hornung, R.; Urs, Eppenberger; Serenella, Eppenberger; Edward, Wight; Ursula, Staub; Urs, Haller; Daniel, Fink (2004): Analysis of potential prognostic factors in 111 patients with ovarian cancer. In: *Cancer Lett.* 206 (1), S. 97–106. DOI: 10.1016/j.canlet.2003.10.034.
- Iyer, Veena R.; Lee, Susanna I. (2010): MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. In: *AJR Am J Roentgenol* 194 (2), S. 311–321. DOI: 10.2214/AJR.09.3522.
- Jacobs, I.; Bast, R. C. (1989): The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. In: *Hum. Reprod.* 4 (1), S. 1–12.
- Kaijser, Jeroen; van Gorp, Toon; van Hoorde, Kirsten; van Holsbeke, Caroline; Sayasneh, Ahmad; Vergote, Ignace; Bourne, Thomas; Timmerman, Dirk; Van Calster, Ben. (2013): A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. In: *Gynecol. Oncol.* 129 (2), S. 377–383. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.018.
- Kajiyama, Hiroaki; Mizuno, Mika; Shibata, Kiyosumi; Kawai, Michiyasu; Nagasaka, Tetsuro; Kikkawa, Fumitaka (2013): Extremely poor postrecurrence oncological outcome for patients with recurrent mucinous ovarian cancer. In: *Int. J. Clin. Oncol.* DOI: 10.1007/s10147-013-0522-0.
- Kalmantis, Konstantinos; Rodolakis, Alexandros; Daskalakis, George; Antsaklis, Aris (2013): Characterization of ovarian tumors and staging ovarian cancer with 3-dimensional power Doppler angiography: correlation with pathologic findings. In: *Int. J. Gynecol. Cancer* 23 (3), S. 469–474. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182866679.
- Kishi, Tadaaki; Grass, Linda; Soosaipillai, Antoninus; Scorilas, Andreas; Harbeck, Nadia; Schmalfeldt, Barbara; Dorn, Julia; Mysliwiec, Michal; Schmitt, Manfred; Daimandis, Eleftherios P.. (2003): Human kallikrein 8, a novel biomarker for ovarian carcinoma. In: *Cancer Res.* 63 (11), S. 2771–2774.
- Kitajima, Kazuhiro; Suzuki, Kayo; Senda, Michio; Kita, Masato; Nakamoto, Yuji; Onishi, Yumiko; Maeda, Tetsuo; Yoshikawa, Takeshi; Ohno, Yoshiharu; Sugimura, Kazuro. (2011): FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. In: *Nucl Med Commun* 32 (7), S. 549–553. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328345b339.
- Kommision Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2010): Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Unter Mitarbeit von Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt, Prof. Dr. Jacobus Pfisterer.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2013): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 1.0, Juni 2013 (AWF-Registernummer: 032/035OL).
- Lenhard, Miriam; Stieber, Petra; Hertlein, Linda; Kirschenhofer, Angela; Fürst, Sophie; Mayr, Doris; Nagel, Dorothea; Hofmann, Karin; Krockner, Katja, Burges, Alexander. (2011): The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 49 (12), S. 2081–2088. DOI: 10.1515/CCLM.2011.709.

- Maggino, T.; Gadducci, A. (2000): Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview. In: *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 21 (1), S. 64–69.
- Mangili, G.; Picchio, M.; Sironi, S.; Viganò, R.; Rabaiotti, E.; Bornaghi, D; Bettinardi, V.; Crivellaro, C.; Messa, C.; Fazio, F. (2007): Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. In: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34 (5), S. 658–666. DOI: 10.1007/s00259-006-0306-0.
- Markman (1997): The Role of CA-125 in the Management of Ovarian Cancer. In: *Oncologist* 2 (1), S. 6–9.
- Markman, Maurie (2006): Normal CA-125 and the risk of progression in ovarian cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 24 (20), S. 3310; author reply 3310-1. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.3255.
- Markman, Maurie (2009): The myth of measurable disease in ovarian cancer: revisited. In: *Cancer Invest.* 27 (1), S. 11–12. DOI: 10.1080/07357900802427950.
- Markman, Maurie; Federico, Massimo; Liu, P. Y.; Hannigan, Edward; Alberts, David (2006a): Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. In: *Gynecol. Oncol.* 103 (1), S. 195–198. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.02.024.
- Markman, Maurie; Liu, P. Y.; Rothenberg, Mace L.; Monk, Bradley J.; Brady, Mark; Alberts, David S. (2006b): Pretreatment CA-125 and risk of relapse in advanced ovarian cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 24 (9), S. 1454–1458. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7373.
- Mitchell, Donald G.; Javitt, Marcia C.; Glanc, Phyllis; Bennett, Genevieve L.; Brown, Douglas L.; Dubinsky, Theodore; Harisinghani, Mukesh G.; Harris, Robert D.; Horowitz, Neil S.; Pandharipade, Pari V.; Pannu, Harpreet K.; Podrasky, Ann E.; Royal, Henry D.; Shipp, Thomas D.; Siegel, Cary Lynn; Simpson, Lynn; Wong-You-Cheong, Jade J.; Zelop, Carolyn M. (2013): ACR Appropriateness Criteria Staging and Follow-up of Ovarian Cancer. In: *J Am Coll Radiol* 10 (11), S. 822–827. DOI: 10.1016/j.jacr.2013.07.017.
- Molina, Rafael; Escudero, Jose M.; Augé, Jose M.; Filella, Xavier; Foj, Laura; Torné, Aureli; Lejarcegui, Jose; Pahisa, Jaume. (2011): HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. In: *Tumour Biol.* 32 (6), S. 1087–1095. DOI: 10.1007/s13277-011-0204-3.
- Moore, Richard G.; Brown, Amy K.; Miller, M. Craig; Skates, Steven; Allard, W. Jeffrey; Verch, Thorsten; Steinhoff, Margaret; Messerlian, GERALYN; DiSilvestro, Paul; Granai, O.C.; Bast, Robert C.. (2008): The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. In: *Gynecologic Oncology* 108 (2), S. 402–408. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.10.017.
- Moss, Charlotte; Kaye, Stan B. (2002): Ovarian cancer: progress and continuing controversies in management. In: *Eur. J. Cancer* 38 (13), S. 1701–1707.
- Nanni, C.; Rubello, D.; Farsad, M.; Iaco, P. de; Sansovini, M.; Erba, P.; Rampin, I.; Mariani G.; Fanti, S.. (2005): (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. In: *Eur J Surg Oncol* 31 (7), S. 792–797. DOI: 10.1016/j.ejso.2005.02.029.
- Niloff, J. M. (1988): The role of the CA 125 assay in the management of ovarian cancer. In: *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2 (8), S. 67–76.
- Niloff, J. M.; Knapp, R. C.; Lavin, P. T.; Malkasian, G. D.; Berek, J. S.; Mortel, R.; Whitney, C.; Zurawski, VR. Jr.; Bast, RC. Jr.. (1986): The CA 125 assay as a predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155 (1), S. 56–60.

- Nowosinska, Ewa; Avril, Stefanie; Murray, Iain; Szyszko, Teresa; Avril, Norbert (2010): FDG-PET/CT as a molecular biomarker in ovarian cancer. In: *Cancer Biomark* 8 (4-5), S. 167–175. DOI: 10.3233/CBM-2011-0219.
- Onda, T.; Yoshikawa, H.; Yokota, H.; Yasugi, T.; Taketani, Y. (1996): Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. In: *Cancer* 78 (4), S. 803–808. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960815)78:4<803::AID-CNCR17>3.0.CO;2-Z.
- Pannu, H. K.; Cohade, C.; Bristow, R. E.; Fishman, E. K.; Wahl, R. L. (2004): PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. In: *Abdom Imaging* 29 (3), S. 398–403. DOI: 10.1007/s00261-003-0118-7.
- Partridge, Edward; Kreimer, Aimee R.; Greenlee, Robert T.; Williams, Craig; Xu, Jian-Lun; Church, Timothy R.; Kessel, Bruce; Johnson, Christine C.; Hill, Lyndon; Fouad, Mona; Buys, Sandra S.; Isaacs, Claudine, Andriole, Gerald L.; Ogden, Sheryl; Chia, David; Ragard, Lawrence R.; Prorok, Philip C.; Gohagan, John K.; Berg, Christine D. for the PLCO Project Team. (2009): Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. In: *Obstet Gynecol* 113 (4), S. 775–782. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31819cda77.
- Rahaman, J.; Dottino, P.; Jennings, T. S.; Holland, J.; Cohen, C. J. (2005): The second-look operation improves survival in suboptimally debulked stage III ovarian cancer patients. In: *Int. J. Gynecol. Cancer* 15 (1), S. 19–25. DOI: 10.1111/j.1048-891X.2005.15003.x.
- Rauh-Hain, J. Alejandro; Nitschmann, Caroline C.; Worley, Micheal J.; Bradford, Leslie S.; Berkowitz, Ross S.; Schorge, John O.; Campos, Susana M.; del Carmen, Marcela G.; Horowitz, Neil S.. (2013): Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. In: *Gynecologic Oncology* 129 (1), S. 63–68. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.009.
- Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010, zuletzt geprüft am 27.01.2014.
- Roszkowski, P.; Wronkowski, Z.; Szamborski, J.; Romejko, M. (1993): Evaluation of selected prognostic factors in ovarian cancer. In: *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 14 Suppl, S. 140–145.
- Rustin, G. J. (1996): The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer. In: *Ann. Clin. Biochem.* 33 (Pt 4), S. 284–289.
- Rustin, G. J.; Nelstrop, A. E.; Tuxen, M. K.; Lambert, H. E. (1996): Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. In: *Ann. Oncol.* 7 (4), S. 361–364.
- Rustin, Gordon J S; van der Burg, Maria E L; Griffin, Clare L.; Guthrie, David; Lamont, Alan; Jayson, Gordon C.; Kristensen, Gunnar; Mediola, Cesar; Coens, Corneel; Qian, Wendi; Pamar; Mahes KB.; Swart, Ann Marie. (2010): Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. In: *Lancet* 376 (9747), S. 1155–1163. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61268-8.
- Sanli, Yasemin; Turkmen, Cuneyt; Bakir, Baris; Iyibozkurt, Cem; Ozel, Sevda; Has, Duygu; Yilmaz, Ebru; Topuz, Samet; Yavuz, Ekrem; Unal, Seher Nilgun; Mudun, Ayse. (2012): Diagnostic value of PET/CT is similar to that of conventional MRI and even better for detecting small peritoneal implants in patients with recurrent ovarian cancer. In: *Nucl Med Commun* 33 (5), S. 509–515. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834fc5bf.
- Santillan, Antonio; Garg, Ruchi; Zahurak, Marianna L.; Gardner, Ginger J.; Giuntoli, Robert L.; Armstrong, Deborah K.; Bristow, Robert E. (2005): Risk of epithelial ovarian cancer recurrence

- in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. In: *J. Clin. Oncol.* 23 (36), S. 9338–9343. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.2582.
- Sari, O.; Kaya, B.; Kara, P. Ozcan; Gedik, G. Kara; Celik, C.; Ozbek, O.; Serdengecti, M. (2012): The role of FDG-PET/CT in ovarian cancer patients with high tumor markers or suspicious lesion on contrast-enhanced CT in evaluation of recurrence and/or in determination of intraabdominal metastases. In: *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 31 (1), S. 3–8. DOI: 10.1016/j.remnm.2011.03.008.
- Sarojini, Sreeja; Tamir, Ayala; Lim, Heejin; Li, Shihong; Zhang, Shifang; Goy, Andre; Pecora, Andrew; Suh, Stephen K.. (2012): Early detection biomarkers for ovarian cancer. In: *J Oncol* 2012, S. 709049. DOI: 10.1155/2012/709049.
- Sasaki, H.; Ochiai, K.; Terashima, Y.; Mochizuki, S.; Soda, T.; Nishimura, H.; Yakushiji M.; Hirabayashi M.. (1989): [Prognostic factors of common epithelial ovarian cancer treated by surgery and cisplatin based combination chemotherapy]. In: *Gan No Rinsho* 35 (13), S. 1615–1620.
- Schutter, E. M.; Kenemans, P.; Sohn, C.; Kristen, P.; Crombach, G.; Westermann, R.; Mobus, V.; Kaufmann, M., Caffier, H.; Schmidt-Rhode, P.. (1994): Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. In: *Cancer* 74 (4), S. 1398–1406.
- Scorilas, Andreas; Borgoño, Carla A.; Harbeck, Nadia; Dorn, Julia; Schmalfeldt, Barbara; Schmitt, Manfred; Diamandis, Eleftherios P. (2004): Human kallikrein 13 protein in ovarian cancer cytosols: a new favorable prognostic marker. In: *J. Clin. Oncol.* 22 (4), S. 678–685. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.144.
- Sehouli, J.; Mustea, A.; Könsgen, D.; Lichtenegger, W. (2004): Etablierte und experimentelle Prognosefaktoren des Ovariakarzinoms. In: *Zentralbl Gynakol* 126 (5), S. 315–322. DOI: 10.1055/s-2004-832305.
- Sehouli, Jalid; Akdogan, Zera; Heinze, Thomas; Könsgen, Dominique; Stengel, Dirk; Mustea, Alexander; Lichtenegger, Werner (2003): Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. In: *Anticancer Res.* 23 (2A), S. 1115–1118.
- Shamsunder, S.; Kumar, L.; Gupta, S.; Kumar, S.; Bhatla, N.; Singh, R.; Kochupillai, V. (2000): Chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer (EOC): an analysis of prognostic factors. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 26 (3), S. 215–222.
- Son, Hongju; Khan, Shahid M.; Rahaman, Jamal; Cameron, Katherine L.; Prasad-Hayes, Monica; Chuang, Linus; Machac, Josef; Heiba, Sherif; Kostakoglu, Lale. (2011): Role of FDG PET/CT in staging of recurrent ovarian cancer. In: *Radiographics* 31 (2), S. 569–583. DOI: 10.1148/rg.312105713.
- Song, M. J.; Lee, S. H.; Choi, M. R.; Son, H. J.; Lee, C. W.; Yoon, J. H.; Park, G; Hur, SY; Ryu, KS; Lee, JM.. (2013): Diagnostic value of CA125 as a predictor of recurrence in advanced ovarian cancer. In: *European journal of gynaecological oncology* 34 (2), S. 148–151.
- Taylor, A.; Bourne, T. H.; Campbell, S.; Okokon, E.; Dew, T.; Collins, W. P. (2003): Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 21 (4), S. 378–385. DOI: 10.1002/uog.65.
- Tanner, Edward J.; Chi, Dennis S.; Eisenhauer, Eric L.; Diaz-Montes, Teresa P.; Santillan, Antonio; Bristow, Robert E. (2010): Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer:

survival impact or lead-time bias? In: *Gynecol. Oncol.* 117 (2), S. 336–340. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.014.

Thrall, Melissa M.; DeLoia, Julie A.; Gallion, Holly; Avril, Norbert (2007): Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. In: *Gynecol. Oncol.* 105 (1), S. 17–22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.10.060.

Tian, Chunqiao; Markman, Maurie; Zaino, Richard; Ozols, Robert F.; McGuire, William P.; Muggia, Franco M.; Rose, Peter G.; Spriggs, David; Armstrong, Deborah K.. (2009): CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. In: *Cancer* 115 (7), S. 1395–1403. DOI: 10.1002/cncr.24152.

Tumorregister München am Tumorzentrum München - Marchioninistr. 15 - D-81377 München: C56: Boesartige Neubildung des Ovars (Ovar, Ovar tumor, Ovarkrebs, Ovarkarzinom, Eierstocktumor, Eierstockkrebs, Eierstockkarzinom), Basis-Statistiken 1998-2011, zuletzt geprüft am 27.01.2014.

Tumorregister München am Tumorzentrum München - Marchioninistr. 15 - D-81377 München: C56: Boesartige Neubildung des Ovars (Ovar, Ovar tumor, Ovarkrebs, Ovarkarzinom, Eierstocktumor, Eierstockkrebs, Eierstockkarzinom), Überleben 1988-2012, zuletzt geprüft am 10.04.2015.

Tuxen, M. K.; Sölétormos, G.; Dombernowsky, P. (2002): Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow-up. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 62 (3), S. 177–188.

Vuento, M. H.; Stenman, U. H.; Pirhonen, J. P.; Mäkinen, J. I.; Laippala, P. J.; Salmi, T. A. (1997): Significance of a single CA 125 assay combined with ultrasound in the early detection of ovarian and endometrial cancer. In: *Gynecol. Oncol.* 64 (1), S. 141–146. DOI: 10.1006/gy.1996.4545.

W. Kuhn (2009): Zeitpunkt/Sequenz Chemotherapie-Operation. Ovarialkarzinom State of the Art. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.

W. Meier (2009): Differenzierter Einsatz des Tumormarkers CA125. Tumormarker beim Ovarialkarzinom, State of the Art Ovarialkarzinom. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Online verfügbar unter <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/ovar/>.

Wang, Fang; Ye, Yanfen; Xu, Xia; Zhou, Xuehui; Wang, Jinhua; Chen, Xiaoxiang (2013): CA-125-indicated asymptomatic relapse confers survival benefit to ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreduction surgery. In: *Journal of ovarian research* 6 (1), S. 14. DOI: 10.1186/1757-2215-6-14.

Wimberger, Pauline; Lehmann, Nils; Kimmig, Rainer; Burges, Alexander; Meier, Werner; Du Bois, Andreas (2007): 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 Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). In: *Gynecol. Oncol.* 106 (1), S. 69–74. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.02.026.

Yoo, Seung-Chul; Yoon, Jong-Hyuck; Lyu, Mi-Ok; Kim, Woo Young; Chang, Suk-Joon; Chang, Ki-Hong; Ryu, Hee-Sug (2008): Significance of postoperative CA-125 decline after cytoreductive surgery in stage III C/IV ovarian cancer. In: *J Gynecol Oncol* 19 (3), S. 169–172. DOI: 10.3802/jgo.2008.19.3.169.

Yousef, George M.; Polymeris, Mary-Ellen; Grass, Linda; Soosaipillai, Antoninus; Chan, Pak-Cheung; Scorilas, Andreas; Borgono, Carla; Harbeck, Nadia; Schmalfeldt, Barbara; Dorn, Julia; Schmitt, Manfred; Diamandis, Eleftherios P.. (2003): Human kallikrein 5: a potential novel serum biomarker for breast and ovarian cancer. In: *Cancer Res.* 63 (14), S. 3958–3965.

## 9. Anhang

### 9.1. Übersicht über die erhobenen Daten

Variable	Bemerkung
Geburtsdatum	
Datum ED	
FIGO-Stadium	
Tumorhistologie	
Grading	
Primärtherapie	OP vs OP+CTX vs CTX, bei OP: Unterscheidung in optimales Debulking/suboptimales Debulking, bei CTX: wurde Standardschema (4-6 Zyklen Carbo mono oder Carbopatin/Taxol) gegeben?
Resektionsstatus	Makroskopisch tumorfrei (R0) vs makroskopischer Tumorrest <1cm vs makroskopischer Tumorrest >1cm
Datum Ende der adjuvanten Chemotherapie	
CA-125	
präinterventionell	vor jeglicher Therapie
postinterventionell	nach abgeschlossener Primärtherapie, wenn CA-125 laut Unterlagen in Normbereich (ohne Angabe genauen Wertes) dann wurde mit einem Wert von 15 IU/ml gerechnet
Höhe CA-125 bei gesichertem Rezidiv	Einheit IU/ml
CA-125-Anstieg über 35 U/ml (Normwert) bei Rezidivnachweis?	Nein vs ja
Wurde CA-125 in Nachsorge bestimmt?	Ist Wert im Intervall Ende CTX bis Rezidivnachweis vorliegend? Nein vs ja
CA-125 regelmäßig bestimmt	mind. 2 Werte vor Rezidivverdacht vorliegend
CA-125-Bestimmung nur zum Zeitpunkt des Rezidivs	Keine Werte zwischen Ende Primärtherapie und Rezidivnachweis vorliegend Nein vs ja
CA-125-Wert zum Zeitpunkt der ersten auffälligen Bildgebung	Einheit IU/ml
CA-125 vor Rezidiv (letzte drei Werte der Nachsorge)	Einheit IU/ml
Datum erste Bildgebung nach Primärtherapie	
Datum erste auffällige Bildgebung im Verlauf	
Datum 1. CA-125-Erhöhung im Vergleich zum postinterventionellen Wert (mind. zweifacher Wert)	Wenn kein postinterventioneller Wert vorhanden, dann Datum der 1. CA-125-Erhöhung über 35 U/ml (Normwert) im Verlauf
Intervall zwischen Ende der Primärtherapie und erster Bildgebung in der Nachsorge	in Tagen
Intervall zwischen Ende der Primärtherapie und erster auffälliger Bildgebung	in Tagen
Intervall zwischen erster auffälliger Bildgebung und Rezidivnachweis	in Tagen
Lead Time	Intervall zwischen CA-125-Anstieg und erster auffälliger Bildgebung
Rezidivverdacht	Erfassung der Methoden CA-125-Anstieg, klinische Symptomatik, klassische Nachsorge

	(gynäkologische Untersuchung, transvaginale Sonografie, Sonografie des Abdomens) apparative Methoden (CT, PET-CT, MRT), Kombination mehrerer Methoden mit CA-125- Anstieg, Kombination mehrerer Methode ohne CA-125-Anstieg, Zufallsbefund
Intervalle ab Rezidivverdacht	Verdacht-Nachweis in Tagen  Verdacht-Rezidivtherapie in Tagen
Rezidivnachweis	Erfassung der Methoden CA-125-Anstieg, klinische Symptomatik, klassische Nachsorge (gynäkologische Untersuchung, transvaginale Sonografie, Sonografie des Abdomens), apparative Methoden (CT, PET-CT, MRT, andere), Kombination mehrerer Methoden mit CA-125-Anstieg, Kombination mehrerer Methode ohne CA-125-Anstieg, LSK
Intervalle ab Rezidivnachweis	Nachweis-Rezidivtherapie in Tagen
Rezidivtherapie	OP vs OP+CTX vs CTX (vs RTX+CTX, RTX alleine)
Therapiefreies Intervall	Ende der Primärtherapie bis Datum Rezidivtherapie in Tagen
Einteilung des Rezidive	Frührezidive (Rezidivfreies Intervall $\leq 6$ Monate) vs Spätrezidive (Rezidivfreies Intervall $> 6$ Monate)
Datum Rezidivtherapie	
Rezidivfreies Intervall	Datum abgeschlossene Primärtherapie (CTX oder OP) bis Datum Rezidivnachweis in Tagen
Anzahl Rezidive	
Anzahl der Chemotherapien ab Rezidiv	Exklusive First-Line-Chemotherapie, inklusive Second-Line-Chemotherapie der Rezidivtherapie
Tod	Ende Beobachtungszeitraum 28.02.2014
Überleben ab Erstdiagnose	in Monaten
Überleben nach 1. gesichertem Rezidiv	in Monaten
Überleben ab Rezidivverdacht	in Monaten
Medianes Follow up	In Monaten, Zeit von Ende Primärtherapie bis Ende des Beobachtungs-
Progressionsfreies Überleben	Progression entspricht Rezidivnachweis, Zeit zwischen ED und Datum Rezidivnachweis
Ende Beobachtungszeitraum	28.02.2014

9.2. Patientinnenfragebogen

**Fragebogen zum Thema Nachsorge beim Eierstockkrebs**

Initialen:.....

Geburtsdatum: .....

Betreuende/r Frauenarzt/ärztin in der Nachsorge: .....

.....

Aktuelle Therapie: .....

Termin der letzten Nachsorge: .....

**1. Wann wurde der Tumor zum ersten Mal diagnostiziert?**

.....

**2. Wie erfolgte die Primärtherapie?**

.....

**3. Fand eine Nachsorge statt?**

nein

ja

**4. Wenn ja, wo?**

Frauenarzt

ambulant am Klinikum Rechts der Isar München

Hausarzt

andere: .....

**5. Wenn ja, wie oft?**

regelmäßig alle 3 Monate

einmal in 6 Monaten

einmal im Jahr

seltener: .....

häufiger: .....

**6. Wurde in der Nachsorge der Tumormarker CA 125 bestimmt?**

nein

ja

**7. Wenn ja, wie oft?**

regelmäßig (1x/3 Mon)

einmal in 6 Monaten

einmal in 12 Monaten

seltener

häufiger

**8. Wenn ja, warum?**

- auf eigenen Wunsch
- Studienteilnahme
- Empfehlung des Arztes
- nach auffälligen klinischen Beschwerden
- nach auffälliger Untersuchung beim Frauenarzt
- nach auffälligem Ultraschall
- nach auffälliger Computertomographie (CT)
- nach auffälliger Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT)
- nach auffälliger Magnetresonanztomographie (MRT)

**9. Ist in der Nachsorge eine Bildgebung erfolgt?**

- nein
- ja

**10. Wenn ja, welche?**

- Ultraschall
- Computertomographie (CT)
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT)
- Magnetresonanztomographie

**11. Wenn ja, wie oft?**

- regelmäßig (einmal in 3 Monaten)
- einmal in 6 Monaten
- einmal im Jahr

**12. Wenn ja, warum?**

- auf eigenen Wunsch
- Studienteilnahme
- Empfehlung des Arztes
- nach auffälligen klinischen Beschwerden
- nach auffälliger Untersuchung beim Frauenarzt

**13. Inwieweit wurde Ihre Lebensqualität durch die Erstdiagnose beeinträchtigt?**

---

*Skala von 0-10: 0=garnicht; 10=sehr stark*

**14. Welche Bereiche waren nach der Erstdiagnose am stärksten eingeschränkt?**

- Berufsleben
- Partnerschaft/Beziehung
- körperliche Aktivität
- Verhältnis zu Kindern/Familienleben
- körperliches Wohlbefinden
- seelisches/psychisches Wohlbefinden

**15. Wie würden Sie ihren Gesundheitszustand in der Zeit nach der Erstdiagnose beurteilen?**

---

*Skala von 0-10: 0=sehr schlecht; 10=ausgezeichnet*

**16. Hatten Sie vor Diagnosestellung des erneuten Tumors (Rezidivs) körperliche Beschwerden?**

- nein
- ja

**17. Wenn ja, welche?**

- Oberbauchbeschwerden
- Bauchumfangszunahme
- Schwierigkeiten mit der Atmung
- Gewichtsverlust
- Müdigkeit
- andere:.....

**18. Erlebten Sie während der Nachsorge ein Gefühl der Angst/Niedergeschlagenheit?**

\_\_\_\_\_

*Skala von 0-10: 0=überhaupt nicht; 10=sehr*

**19. Erlebten Sie während der Nachsorge ein Gefühl der Einsamkeit/Verlassenheit?**

\_\_\_\_\_

*Skala von 0-10: 0=überhaupt nicht; 10=sehr*

**20. Erlebten Sie während der Nachsorge ein Gefühl der Sicherheit?**

\_\_\_\_\_

*Skala von 0-10: 0=überhaupt nicht; 10=sehr*

**21. Wie würden Sie ihren Gesundheitszustand heute beurteilen?**

\_\_\_\_\_

*Skala von 0-10: 0=sehr schlecht; 10=ausgezeichnet*

**22. Wie würden Sie ihre Lebensqualität heute beurteilen?**

\_\_\_\_\_

*Skala von 0-10: 0=sehr schlecht; 10=ausgezeichnet*

**23. Hätten Sie sich gerne eine andere Art der Nachsorge gewünscht?**

- nein
- ja

**24. Wenn ja, welche?**

- häufiger Tumormarkerbestimmung
- häufiger Untersuchungen beim Frauenarzt
- häufiger Ultraschalluntersuchungen
- häufiger körperliche Untersuchungen
- häufiger Computertomographie (CT)
- häufiger Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT)
- häufiger Magnetresonanztomographie (MRT)
- häufigere Arztgespräche

**25. Wenn ja, wie oft?**

- jede Woche
- alle 2 Wochen
- einmal im Monat
- einmal in 3 Monaten



### 9.3. Auflistung der Antworten auf den Fragebogen

Frage	Antwort	
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
3. Fand eine Nachsorge statt?		
nein	0	-
ja	18	100,0
Gesamt	18	100,0
4. Wenn ja, wo? <sup>a</sup>		
Frauenarzt	9	50,0
ambulant am Klinikum rechts der Isar München	11	61,1
Hausarzt	1	5,6
andere:	5	27,8
Gesamt	26	144,4
5. Wenn ja, wie oft?		
regelmäßig alle 3 Monate	14	82,4
einmal in 6 Monaten	1	5,9
einmal im Jahr	0	-
seltener	0	-
häufiger	2	11,8
Gesamt	17	100,0
6. Wurde in der Nachsorge der Tumormarker CA-125 bestimmt?		
nein	0	-
ja	18	100,0
Gesamt	18	100,0
7. Wenn ja, wie oft?		
regelmäßig alle 3 Monate	8	50,0
einmal in 6 Monaten	3	18,8
einmal im Jahr	2	12,5
seltener	2	12,5
häufiger	1	6,3
Gesamt	16	100,0
8. Wenn ja, warum? <sup>a</sup>		
auf eigenen Wunsch	2	13,3
Studienteilnahme		-
Empfehlung des Arztes	11	73,3
nach auffälligen klinischen Beschwerden	1	6,7
nach auffälliger Untersuchung beim Frauenarzt	2	13,3
nach auffälligem Ultraschall	} Apparative Methoden } 4	} 26,7
nach auffälliger Computertomografie (CT)		
nach auffälliger Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT)		
Nach auffälliger Magnetresonanztomografie (MRT)		
Gesamt		
9. Ist in der Nachsorge eine Bildgebung erfolgt?		
nein	0	-
ja	18	100,0
Gesamt	18	100,0
10. Wenn ja, welche? <sup>a</sup>		
Ultraschall	11	61,1
Computertomografie (CT)	10	55,6
Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT)	11	61,1
Magnetresonanztomografie (MRT)	2	11,1
Gesamt	34	188,9
11. Wenn ja, wie oft?		
regelmäßig alle 3 Monate	7	43,8

einmal in 6 Monaten	5	31,3
einmal im Jahr	4	25,0
Gesamt	16	100,0
12. Wenn ja, warum? <sup>a</sup>		
auf eigenen Wunsch	3	16,7
Studienteilnahme	0	-
Empfehlung des Arztes	14	77,8
nach auffälligen klinischen Beschwerden	3	16,7
nach auffälliger Untersuchung beim Frauenarzt	4	22,2
Gesamt	24	133,3
14. Welche Bereiche waren nach der Erstdiagnose am stärksten eingeschränkt? <sup>a</sup>		
Berufsleben	4	23,5
Partnerschaft/Beziehung	2	11,8
körperliche Aktivität	9	52,9
Verhältnis zu Kindern/Familienleben	1	5,9
körperliches Wohlbefinden	10	58,8
seelisches Wohlbefinden	12	70,6
Gesamt	38	223,5
16. Hatten Sie vor der Diagnosestellung des erneuten Tumors (Rezidivs) körperliche Beschwerden?		
nein	11	61,1
ja	7	38,9
Gesamt	18	100,0
17. Wenn ja, welche? <sup>a</sup>		
Oberbauchbeschwerden	4	57,1
Bauchumfangszunahme	2	28,6
Schwierigkeiten mit der Atmung	2	28,6
Gewichtsverlust	1	14,3
Müdigkeit	2	57,1
andere:	4	42,9
Gesamt	15	214,3
23. Hätten Sie sich eine andere Art der Nachsorge gewünscht?		
nein	11	61,1
ja	7	38,9
Gesamt	18	100,0
24. Wenn ja, welche? <sup>a</sup>		
häufiger Tumormarkerbestimmung	2	28,6
häufiger Untersuchungen beim Frauenarzt	2	28,6
häufiger Ultraschalluntersuchungen	0	-
häufiger körperliche Untersuchungen	1	-
häufiger Computertomografie (CT)	0	-
häufiger Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT)	0	-
häufiger Magnetresonanztomografie (MRT)	1	14,3
häufigere Arztgespräche	4	57,1
andere:	3	42,9
Gesamt	12	171,4
25. Wenn ja, wie oft?		
jede Woche	0	-
alle 2 Wochen	0	-
einmal im Monat	2	33,3
einmal in 3 Monaten	2	33,3
einmal in 6 Monaten	0	-
einmal im Jahr	0	-
nur bei Veränderungen des körperlichen Wohlbefindens	2	33,3
Gesamt	8	100,0

26. Welche Untersuchung gibt Ihnen am meisten Sicherheit bzw. hat Ihnen am meisten Sicherheit gegeben? <sup>a</sup>		
Bestimmung der Tumormarker im Blut	10	55,6
Untersuchung beim Frauenarzt	6	33,3
Ultraschall	1	5,6
Computertomografie (CT)	5	27,8
Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT)	8	44,4
Magnetresonanztomografie (MRT)	2	11,1
Gesamt	32	177,8
27. Kommentare/Anregungen		
Mehr psychologische Betreuung durch den Arzt	3	33,3
Wunsch nach konstantem ärztlichen Gesprächspartner	2	22,2
Wunsch nach wirksamer Alternativtherapie zu Chemotherapie	1	11,1
Zugang zu Hilfe im Akutfall gewährleisten	1	11,1
Tumormarkerbestimmung bei jeder Nachsorgeuntersuchung		
und	1	11,1
ggf. früh weitere diagnostische Maßnahmen	1	11,1
sehr zufrieden mit bisherigen Nachsorgemöglichkeiten		
Gesamt	9	100,0

<sup>a</sup> Bei dieser Frage waren Mehrfachantworten möglich. Die angegebenen Prozentangaben entsprechen den Prozent der Fälle, beziehen sich also auf die Anzahl der Befragten, die mindestens eine Antwort gegeben haben.

#### 9.4. Verzeichnis der verwendeten Tabellen

Tabelle 1 Histologische Einteilung der malignen und potenziell-malignen Ovarialtumore, nach WHO 2003 .....	10
Tabelle 2 FIGO- und TNM-Stadien beim Ovarialkarzinom .....	11
Tabelle 3 Häufigkeitsverteilung der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose .....	35
Tabelle 4 Häufigkeitsverteilung der Primärtherapie .....	35
Tabelle 5 Resektionsstatus nach primärer Therapie .....	36
Tabelle 6 Häufigkeitsverteilung von Früh- und Spätrezidiv .....	36
Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung der Rezidivtherapie im Gesamtkollektiv .....	36
Tabelle 8 Häufigkeit der regelmäßigen Bestimmung von CA-125 in der Nachsorge.....	37
Tabelle 9 Häufigkeitsverteilung der Methoden des Rezidivverdachts im Gesamtkollektiv .....	41
Tabelle 10 Häufigkeitsverteilung der Methoden des Rezidivnachweises im Gesamtkollektiv ..	42
Tabelle 11 Häufigkeitsverteilung der Methoden des Rezidivverdachts im Vergleich Interventionsgruppe und Vergleichsgruppe .....	42
Tabelle 12 Häufigkeitsverteilung der Methoden des Rezidivnachweises im Vergleich Interventionsgruppe und Vergleichsgruppe .....	43
Tabelle 13 Intervall Rezidivverdacht bis Rezidivnachweis (in Tagen) für die unterschiedlichen Methoden des Rezidivverdachts.....	44
Tabelle 14 Intervall Rezidivverdacht bis Rezidivtherapie (in Tagen) für die unterschiedlichen Methoden des Rezidivverdachts.....	44
Tabelle 15 Intervall Rezidivnachweis bis Rezidivtherapie (in Tagen) für die unterschiedlichen Methoden des Rezidivverdachts.....	44
Tabelle 16 Zeitintervalle zwischen Rezidivverdacht, Rezidivnachweis und Rezidivtherapie in Tagen.....	45
Tabelle 17 Therapiefreies Intervall in Vergleichs- und Interventionsgruppe.....	46
Tabelle 18 Rezidivfreies Intervall (in Tagen) in Vergleichs- und Interventionsgruppe.....	47
Tabelle 19 Intervall bis zur ersten auffälligen Bildgebung (in Tagen) in Vergleichs- und Interventionsgruppe.....	48
Tabelle 20 Lead Time (in Tagen) in Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	48
Tabelle 21 CA-125-Höhe zu verschiedenen Zeitpunkten in Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	52
Tabelle 22 Verteilung anhand des postinterventionellen CA-125-Wertes auf Vergleichs- und Interventionsgruppe.....	52
Tabelle 23 CA-125-Werte in Abhängigkeit verschiedener Faktoren in der Vergleichsgruppe ..	53
Tabelle 24 CA-125-Werte in Abhängigkeit verschiedener Faktoren in der Interventionsgruppe .....	54
Tabelle 25 Übersicht der Ergebnisse der Log-Rank-Tests der getesteten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.....	57
Tabelle 26 Überleben ab Erstdiagnose in Monaten in Abhängigkeit von unterschiedlichen postinterventionellen CA-125-Schwellenwerten .....	58
Tabelle 27 Überleben ab Rezidivnachweis in Monaten in Abhängigkeit von unterschiedlichen postinterventionellen CA-125-Schwellenwerten .....	58
Tabelle 28 Übersicht der Ergebnisse der Log-Rank-Tests der getesteten Einflussfaktoren auf das Überleben ab Rezidivnachweis .....	65
Tabelle 29 Übersicht über die Ergebnisse des Fragebogens .....	71

## 9.5. Verzeichnis der verwendeten Abbildungen

Abbildung 1 Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose in Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	38
Abbildung 2 Balkendiagramm zur Primärtherapie in Vergleichs- und Interventionsgruppe.....	39
Abbildung 3 Balkendiagramm zum Resektionsstatus in Vergleichs- und Interventionsgruppe .	39
Abbildung 4 Balkendiagramm zur Rezidiveinteilung in Vergleichs- und Interventionsgruppe .	40
Abbildung 5 Balkendiagramm zur Darstellung der Rezidivtherapie in Vergleichs- und Interventionsgruppe.....	40
Abbildung 6 Zeittafel Interventionsgruppe .....	45
Abbildung 7 Zeittafel Vergleichsgruppe.....	45
Abbildung 8 Boxplot zur Darstellung des therapiefreien Intervalls in der Vergleichs- und Interventionsgruppe.....	46
Abbildung 9 Boxplot zur Darstellung des rezidivfreien Intervalls in der Vergleichs- und Interventionsgruppe.....	47
Abbildung 10 Boxplot zur Darstellung des Intervalls bis zur ersten auffälligen Bildgebung in der Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	48
Abbildung 11 Boxplot zur Darstellung der CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des Rezidivverdachts in Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	50
Abbildung 12 Boxplot zur Darstellung der CA-125-Höhe zum Zeitpunkt des Rezidivnachweises in Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	50
Abbildung 13 Boxplot zur Darstellung der CA-125-Höhe zum Zeitpunkt der ersten auffälligen Bildgebung in Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	51
Abbildung 14 Boxplot zur Darstellung der CA-125-Höhe nach Abschluss der Primärtherapie in Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	51
Abbildung 15 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose im Gesamtkollektiv .....	55
Abbildung 16 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung .....	59
Abbildung 17 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung für Patientinnen mit FIGO IIIC-IV bei Erstdiagnose und nur einem Rezidiv. ....	60
Abbildung 18 Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv ab Ende der Primärtherapie.....	61
Abbildung 19 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung .....	62
Abbildung 20 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der regelmäßigen Tumormarkerbestimmung für Patientinnen mit FIGO IIIC-V bei Erstdiagnose und nur einem Rezidiv. ....	63
Abbildung 21 Überleben ab Rezidivnachweis in Monaten im Gesamtkollektiv .....	64
Abbildung 22 Überleben ab Rezidivnachweis in Vergleichs- und Interventionsgruppe .....	66
Abbildung 23 Übersicht über die Antworten hinsichtlich des subjektiven Befindens.....	69

## 9.6. Verzeichnis nicht verwendeter Tabellen

<b>CA-125-Bestimmung nur zum Zeitpunkt des Rezidivs</b>		
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
nein	56	65,1
ja	30	34,9
Gesamt	86	100

**Tabelle 30 CA-125-Bestimmung zum Zeitpunkt des Rezidivs**

<b>CA-125-Wert über der Norm (35 IU/ml) beim Rezidivnachweis</b>		
	<i>n</i>	<i>Prozent</i>
nein	19	21,6
ja	69	78,4
Gesamt	88	100

**Tabelle 31 CA-125-Wert über der Norm (35 IU/ml) beim Rezidivnachweis**