

Wird das Ovarialkarzinom FIGO I risikoadaptiert behandelt?
Evaluation der Daten in der Frauenklinik der Technischen Universität München

Johanna Lochner

Frauenklinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

Wird das Ovarialkarzinom FIGO I risikoadaptiert behandelt?
Evaluation der Daten in der Frauenklinik der Technischen Universität München

Johanna Lochner

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt
2. apl. Prof. Dr. N. Harbeck

Die Dissertation wurde am 01.06.06 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.06 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

1. Einleitung
2. Fragestellung
3. Material und Methoden
 - 3.1 Patientinnen
 - 3.1.1 Das Patientenkollektiv
 - 3.1.2 Operative Behandlung
 - 3.1.3 Postoperative Therapie
 - 3.2 Tumorbiologische Faktoren und deren Bestimmung
 - 3.2.1 Das uPA-abhängige Plasminogenaktivatorsystem
 - 3.2.2 Parameter der DNA-Analyse
 - 3.2.3 Gewebeextraktion
 - 3.2.4 Biochemische Bestimmung von uPA und PAI-1
 - 3.2.5 Durchflußzytometrische DNA-Analyse (Ploidie)
 - 3.3 Datenerfassung und statistische Methoden
4. Ergebnisse
 - 4.1 Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I
 - 4.2 Tumorstaging
 - 4.3 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit verschiedener klinischer Parameter
 - 4.3.1 FIGO-Stadium
 - 4.3.2 Histopathologisches Grading
 - 4.3.3 Histologie
 - 4.3.4 Aszites
 - 4.3.5 Spülzytologie
 - 4.3.6 Alter

- 4.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie
 - 4.4.1 Operation
 - 4.4.1.1 Organerhalt
 - 4.4.1.2 Omentektomie
 - 4.4.1.3 Lymphonodektomie
 - 4.4.2 Postoperative Therapie
 - 4.4.2.1 Adjuvante Chemotherapie
 - 4.4.2.2 Art der postoperativen Therapie
- 4.5 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von tumorbiologischen Faktoren
 - 4.5.1 uPA
 - 4.5.2 PAI-1
 - 4.5.3 Ploidie-Status
- 5. Diskussion
- 6. Zusammenfassung
- 7. Literaturverzeichnis
- 8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis
- 9. Anhang
 - 9.1 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms
 - 9.2 Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen

BRCA 1	Breast Cancer Gen 1
BRCA 2	Breast Cancer Gen 2
Ca 125	
Ca 19.9	Tumor (= Carcinoma) assoziierte Antigene (humorale Tumormarker)
Ca 72.4	
DNA	Desoxyribonucleid Acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EORTC-ACTION	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Adjuvant Chemo Therapy in Ovarian Neoplasm
FIGO	Fédération Internationale de Gynacologie et d`Obstétique
ICON 1	International Collaborative Ovarian Neoplasm 1
LMP	Low-Malignant-Potential
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1
S-Phase	DNA-Synthesephase (Reduplikation)
uPA	Plasminogenaktivator vom Urokinase Typ

1. Einleitung

Das Ovarialkarzinom ist in Deutschland nach dem Endometriumkarzinom das zweithäufigste Genitalmalignom der Frau. Etwa 18 von 100.000 Frauen erkranken in Deutschland am Ovarialkarzinom und etwa 14 von 100.000 Frauen versterben daran, das sind jährlich etwa 6500 Frauen. Es hat unter den gynäkologischen Krebserkrankungen die schlechteste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur ca. 34% (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002).

Die Inzidenz zeigte in den letzten Jahren keine wesentliche Zu- oder Abnahme, wohingegen die ovarialmalignomassoziierte Mortalitätsrate sowohl in Europa als auch in Nordamerika einer leicht abnehmenden Tendenz folgt (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002).

Während die Ätiologie des Ovarialkarzinoms bisher noch weitgehend ungeklärt ist, sind jedoch mehrere Risikofaktoren für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms bekannt.

Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms erhöht sich wie auch bei vielen anderen Malignomen mit zunehmendem Lebensalter. Desweiteren scheinen Umwelt- und Ernährungsfaktoren das Auftreten der Ovarialmalignome zu begünstigen. Auch Infertilität, Nulliparität, dauerhaft ovulatorische Zyklen und medikamentöse Ovulationsstimulation scheinen das Risiko einer Erkrankung zu erhöhen, wogegen Schwangerschaften und eine längere Einnahme von Ovulationshemmern als protektive Faktoren gewertet werden (Berek, J, et al., S.457). Einen weiteren Risikofaktor stellt auch die genetische Disposition dar. Die Mehrzahl der Karzinome tritt zwar sporadisch auf, aber in immerhin 5-10% der Fälle wird von genetischen Ursachen ausgegangen (Tumorzentrum, München, 2004, S.1).

Die Diagnose Ovarialkarzinom wird in der Mehrzahl der Fälle, bei über 60% der Patientinnen, erst in den fortgeschritteneren Stadien FIGO III und IV gestellt, da es in den Frühstadien häufig durch seinen symptomarmen Verlauf gekennzeichnet ist. Oft wird erst durch Tumorausbreitung über das kleine Becken hinaus, durch Einbruch in andere Organe und Metastasen der Tumor bemerkt.

Da das Tumorstadium aber einen entscheidenden Prognosefaktor darstellt, die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium FIGO I beträg über 90%, im Stadium III und IV nur noch ca 10-15%, sind in den letzten Jahren viele Anstrengungen in Richtung Früherkennung des Ovarialkarzinoms unternommen worden (Dietl, J, 1996, S.333ff).

Die Relevanz der Bestimmung der Tumormarker Ca 125, Ca 19.9 und Ca 72.4 wurde geprüft.

Diese wiesen aber eine zu geringe Sensitivität auf, um als allgemeine Screeningwerte angewendet zu werden (Zeimet, A, et al., 1995, S.195).

Die Vaginalsonographie, die weit sensitiver ist als die bimanuelle Tastuntersuchung oder die Abdominalsonographie alleine, stellt die geeignete apparative Untersuchungsmethode dar, um frühzeitig auch kleine morphologische Veränderungen an den Ovarien festzustellen und diese auf Hinweise für Malignität zu untersuchen (De Priest, P, et al., 1994, S.174).

Ob Risikogruppen von regelmäßigen Kontrollen mit der Vaginalsonographie profitieren könnten, wird derzeit in Studien geprüft (Tailor, A, et al., 2003, S.378). Mit dieser Methode lassen sich auch verschiedene Verfahren der Dopplersonographie kombinieren, die über die Vaskularisation in suspekten Strukturen weitere Aussagen zur Dignität machen können (Weiner, Z, et al., 1992, S.159).

Bisher konnte sich also weder eine labortechnische noch die sonographische Diagnostik als Screeningmethode durchsetzen (NIH Consensus Conference, 1995, S.491, Meerpohl, Hg, et al., 2001, S.1041).

Die Standardtherapie des Ovarialkarzinoms besteht heute aus einer Operation mit meist anschließender Chemotherapie.

In vielen Studien ist belegt worden, daß der wichtigste Prognosefaktor für das Überleben der maximale verbleibende Tumorrest nach der Primäroperation ist (Griffiths, C, et al., 1979, S.235, Hacker, N, et al., 1983, S.413, Makar, A, et al., 1995, S.175, Piver, M, et al., 1988, S.983, Redman, J, et al., 1986, S.515).

In den letzten Jahren konnte durch gesteigerte Radikalität bei der Entfernung des Tumors und zusätzlich verbesserte chemotherapeutische Möglichkeiten bei fortgeschrittenen Stadien das progressionsfreie Intervall erhöht und somit die Prognose signifikant verbessert werden (Hoskins, W, 1989, S.59, Hoskins, W, 1993, S.163, Hoskins, W, et al., 1992, S.159). Daran orientiert sich die heutige Standardoperation, die eine möglichst komplette Tumorentfernung als wichtige Grundlage für eine meist nachfolgende Kombinationschemotherapie anstrebt.

Genauere Angaben zur Operation siehe Kap.3.2.1.

Die Chemotherapie des Ovarialkarzinoms hat durch die Einführung von Cisplatin als Kombinationspräparat zu den vorher monotherapeutisch eingesetzten Alkylantien große Fortschritte gemacht (Thigpen, J, et al., 1989, S.58). Inzwischen wird Cisplatin durch das Carboplatin ersetzt, aufgrund geringerer Nephro- und Neurotoxizität und geringerer emetogener Wirkung bei vergleichbarer Wirksamkeit (Alberts, D, et al., 1990, S.54, Ten Bokkel, Hw, et al., 1988, S.9).

Als neue Medikamentengruppe in der adjuvanten Chemotherapie des Ovarialkarzinoms zeigen auch die Taxane in Kombination mit den Platinverbindungen gute Wirkungen.

Die Patientinnen in fortgeschritteneren Stadien profitieren mit längerem progressionsfreiem Intervall und einer längeren Gesamtüberlebenszeit von der Einführung des Paclitaxels in Kombination mit Carboplatin, das wegen der besseren Verträglichkeit immer öfter den Vorzug erhält (Dubois, A, et al., 2003, S.1320, McGuire, W, et al., 1996, S.1).

Die Versuche, durch Hinzunahme einer dritten Substanz den Effekt der Chemotherapien weiter zu erhöhen, haben bisher noch keine eindeutig positiven Ergebnisse zeigen können und zeichnen sich durch hohe Toxizität aus (Dubois, A, et al., 2001, S.805).

Für die Frühstadien des Ovarialkarzinoms zeigen große Studien einen Vorteil für die Patientinnen, die sich einer platinhaltigen Chemotherapie unterzogen. Sowohl die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate als auch das Gesamtüberleben in dieser Gruppe waren signifikant erhöht gegenüber den nicht chemotherapeutisch behandelten Patientinnen. Nur bei Patientinnen im Stadium FIGO Ia/Ib mit einem Grading von G1 und keinem hellzelligem histologischen Subtyp kann nach diesen Ergebnissen der Verzicht auf eine Chemotherapie vertreten werden (Tumorzentrum, München, 2004, S.64).

Die primäre adjuvante Strahlentherapie wird, wenn man die Langzeitergebnisse berücksichtigt, als zu belastend angesehen, und ist eine in sehr wenig prospektiven Studien geprüfte Methode. Daher kommt sie nur noch selten zum Einsatz (Colombo, N, et al., 1996, S.113, Trope, C, et al., 2000, S.286).

Weitere ergänzende Behandlungsmethoden wie z.B. Immuntherapien sind in Erprobung.

Die Prognose der Patientinnen mit Ovarialkarzinom hängt wie oben schon beschrieben sehr stark von der Ausbreitung des Tumors bei Erstdiagnose ab. So zeigen Patientinnen mit dem Stadium FIGO I, mit denen sich auch die hier vorliegende Arbeit beschäftigt, eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90% gegenüber ca. 10% im Stadium FIGO VI.

Als stärkster unabhängiger Prognosefaktor hat sich in fortgeschrittenen Stadien der verbliebene Tumorrest nach Primär-OP herausgestellt (Hacker, N, et al., 1983, S.413, Hoskins, W, et al., 1992, S.159, Kuhn, W, et al., 1993, S.293, Scarabelli, C, et al., 2000, S.389).

Als günstige Voraussetzungen haben sich ein guter präoperativer Allgemeinzustand, ein nicht zu hohes Erkrankungsalter (< 60 Jahre), kein oder wenig Aszites, nicht befallene retroperitoneale Lymphknoten und die histologischen Subtypen, die keine entdifferenzierten oder klarzelligen Strukturen aufweisen, herausgestellt. Das histologische Grading der Tumoren spielt wohl auch eine wichtige Rolle, wird aber unterschiedlich bewertet (Tumorzentrum, München, 2004, S.30, Dembo, A, et al., 1990, S.263).

Neuere Ansätze zur Abschätzung der Prognose beschäftigen sich mit der Tumorbilogie. Sie klären, ob z.B. Faktoren der tumorassoziierten Proteolyse (z.B.uPA oder PAI-1/2) oder Parameter der DNA-Analyse (Ploidie oder S-Phasefraktion) zusätzliche prognostische Informationen liefern können (Tumorzentrum, München, 2004, S.31).

Besonders für die Frühstadien waren bisher aufgrund geringer Fallzahlen und weniger prospektiver Studien die Prognosefaktoren nicht so eindeutig geklärt.

Ebenfalls noch nicht einwandfrei nachgewiesen war der Benefit von standardisierten Therapieempfehlungen bei dieser Patientengruppe.

Neuere Studien (Colombo, N, et al., 2003, S.125, Trimbos, J, et al., 2003, S.105, Trimbos, J, et al., 2003, S.113) haben versucht auch innerhalb dieser Gruppe, die insgesamt eine gute Heilungschance zu verzeichnen hat, diejenigen herauszufinden, die dennoch ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, um in diesen Fällen auch entsprechend die Therapie anpassen zu können. Gleichzeitig sollte geklärt werden, ob die empfohlenen Standardtherapien auch wirklich die erwünschte Prognoseverbesserung bewirken.

Mit genau dieser Fragestellung beschäftigt sich auch die vorliegende Arbeit, die retrospektiv an einem Kollektiv von ausschließlich Patientinnen im Stadium FIGO I das rezidivfreie Überleben, die Relevanz herkömmlicher und neuerer Prognoseparameter und die Adäquanz der angewandten Therapien untersucht.

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie sieht die Langzeitprognose der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I aus?
2. Erfolgte bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I ein Vorgehen nach den momentan empfohlenen Standards für das Tumor-Staging ?
3. Wie unterscheiden sich etablierte klinische Parameter bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I mit und ohne Rezidiv?
4. Wie wird die Prognose von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I von Operationsradikalität und adjuvanter Chemotherapie beeinflusst?
5. Können neuere tumorbiologische Faktoren wie uPA, PAI-1 oder die Ploidie der Tumor - DNA genauere Hinweise auf die Gruppe der Risikopatientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I hinsichtlich der Rezidiventstehung geben?

3. Material und Methoden

3.1 Patientinnen

3.1.1 Das Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die von 1982 bis 1999 in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München primär operativ behandelt worden waren, ausgewertet. Bei allen Patientinnen lag ein Ovarialkarzinom vom Tumorstadium FIGO I vor.

LMP-Tumore sowie nichtepitheliale Tumore waren ausgenommen, da sie sich in Prognose und Therapieempfehlungen von den Ovarialkarzinomen unterscheiden.

Anhand der erhobenen Daten erfolgte eine Auswertung im Hinblick auf die prognostische Aussage der verschiedenen Parameter und die Relevanz der angewandten Therapien.

Die Einteilung des Tumorstadiums wurde nach den Richtlinien der FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1986, S.263) vorgenommen.

Die histopathologische Befundung und die Beurteilung des Malignitätsgrades erfolgte am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Höfler).

Die genaueren Patientendaten zu diesem Kollektiv, wie FIGO-Stadien, Histologie, Grading, Aszites, Befund der Spülzytologie und Alter der Patientinnen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Stadium	FIGO Ia	40	Aszites	nicht vorhanden	53
	FIGO Ib	4		vorhanden	33
	FIGO Ic	46			
Histologie	serös	47	Spülzytologie	negativ	42
	muzinös	24		positiv	16
	endometroid	11			
	klarzellig	5			
Grading	G1	23	Alter	≤ 60 Jahre	56
	G2	38		> 60 Jahre	34
	G3	26			

Tabelle 1 Daten der 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I

3.1.2 Operative Behandlung

Die Standardoperation bei der Diagnose Ovarialkarzinom besteht aus einer Längslaparotomie mit einer Hysterektomie und beidseitiger Adnektomie.

Ein adäquates chirurgisches Staging beinhaltet darüber hinaus eine infragastrische Omentektomie, die Entnahme von Peritonealbiopsien, die Revision paraaortaler und pelviner Lymphknoten mit Lymphonodektomie, Probeentnahmen für die zytologische Untersuchung von Abstrichen der Zwerchfellunterseite und der peritonealen Spülflüssigkeit. Wegen möglichem Mitbefall ist auch eine Appendektomie routinemäßiger Bestandteil der Operation.

In Einzelfällen, wie z.B. bei jungen Frauen mit Kinderwunsch, wird bei geringer Ausbreitung des Tumors ein weniger radikales Vorgehen angewandt, wobei dies eine ausführliche Risikoauflärung der Patientinnen erforderlich macht. Bei Vorliegen eines Tumorstadiums FIGO Ia kann dann eine organerhaltende Operation, im Stadium FIGO Ib ein uteruserhaltender Eingriff vorgenommen werden.

Die genaueren Patientendaten zum operativen Vorgehen in diesem Kollektiv sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Hysterektomie	ja	84	Lymphonodektomie	pelv.+ paraaortal	46
	nein	6		keine Lymphonod.	22
				pelv.od. paraaortal od. Sampling	22
Adnektomie bds.	ja	83	Omentektomie	ja	57
	nein	7		nein	15

Tabelle 2 Operative Daten der 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I

3.1.3 Postoperative Therapie

Die Indikation zu einer postoperativen Chemotherapie wurde in diesem Kollektiv bei 79 der 90 Patientinnen gestellt (88%): 46 Patientinnen hatten einen Tumor im Stadium FIGO Ic, bei 58 Patientinnen wies der Tumor ein histopathologisches Grading von G2 oder G3 auf, 33 Patientinnen hatten einen Aszitesbefund und bei 5 Frauen lag ein klarzelliger Tumor vor.

Da der Beobachtungszeitraum für die Patientinnen des hier analysierten Kollektivs bis in die 80er Jahre zurückreicht, kamen unterschiedliche Chemotherapien zur Anwendung, zum Teil wurden die Patientinnen auch strahlentherapeutisch behandelt.

Als Therapie der Wahl bei Hochrisikopatientinnen gilt momentan bei den frühen Stadien des Ovarialkarzinoms die Therapie mit Carboplatin (Kuhn, W, 2002).

Die Strahlentherapie kommt nicht mehr zur Anwendung.

Nach Beendigung der Primärtherapie wurde die Nachsorge der Patientinnen teilweise von niedergelassenen Ärzten durchgeführt, teilweise wurden die Patientinnen in die Tumornachsorgesprechstunde der Frauenklinik zu weiteren Kontrolluntersuchungen gesehen.

Die genaueren Patientendaten zur postoperativen Therapie sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Chemotherapie	keine	35
	Platin	47
	Platin/ Taxan	5
	andere	3
Strahlentherapie	komplett abdominal	4
	Becken	2

Tabelle 3 Daten zur postoperativen Behandlung der 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I

3.2 Tumorbioologischen Faktoren und deren Bestimmung

3.2.1 Das uPA-abhängige Plasminogenaktivatorsystem*

Der Plasminogenaktivator vom Urokinase-Typ wird als inaktives einkettiges Proenzym (pro-uPA) von Tumor- und Stromazellen sezerniert. Nach Spaltung in den aktiven zweikettigen HMW-uPA (high molecular weight uPA) durch Plasmin, Cathepsin B/L oder Kallikrein kann uPA, gebunden an einen spezifischen Rezeptor (CD 87) auf der Zelloberfläche, Plasminogen zu Plasmin aktivieren. Plasmin wiederum kann wichtige Komponenten der extrazellulären Matrix und der Basalmembran, wie Laminin, Fibrin und Fibronectin abbauen. Zudem können einige der Matrixmetalloproteinasen durch Plasmin in die aktive Form überführt werden (Übersicht bei Schmitt et al., 1997). Unabhängig von der Plasminaktivität kann uPA auch selbst Proteine wie Fibronectin degradieren und Matrixmetalloproteinasen aktivieren (Mazzieri et al., 1997). Die uPA-Aktivität wird durch zwei spezifische Inhibitoren, den Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ-1 und Typ-2 (PAI-1 und PAI-2) reguliert, wobei PAI-1 die Urokinase zehn bis fünfzigmal effizienter inhibiert als PAI-2 (Kruihof et al., 1995). PAI-1 wird von Endothelzellen, Thrombozyten und Tumorzellen, PAI-2 von trophoblastären phagozytären und Tumorzellen gebildet. Neben seiner proteolytischen Aktivität besitzt uPA zytokinähnliche, mitogene und adhäsive Funktionen (Übersicht bei Reuning et al., 1998). Rezeptorgebundenes uPA kann intrazelluläre Signaltransduktionswege durch Aktivierung von Tyrosinkinase initiieren (Resnati et al., 1996) sowie eine gesteigerte Zellproliferation (Fischer et al., 1998) induzieren. Weiterhin besitzen sowohl der uPA-Rezeptor als auch der Inhibitor PAI-1

Bindungsstellen für das Adhäsionsprotein Vitronektin (Kanse et al., 1996; Wei et al., 1994). Auf diese Weise kann das Plasminogenaktivatorsystem durch Konkurrenz mit dem Integrin $\alpha_5\beta_3$ um die Bindung an Vitronektin die Adhäsion und Migration von Tumorzellen beeinflussen (Stefansson und Lawrence, 1996). Darüberhinaus übt uPA-R durch die Fähigkeit zur Internalisierung und anschließenden Regeneration an der Zelloberfläche eine wichtige Funktion bei der gerichteten Invasion und Migration von Tumorzellen aus (Blasi et al., 1993).

3.2.2 Parameter der DNA-Analyse*

Seit Einführung der Durchflußzytometrie lassen sich DNA-Gehalt und Ploidie von Tumorzellen in kurzer Zeit analysieren. 1983 haben Hedley et al. eine Methode eingeführt, die es ermöglichte, Zellkerne aus formalinfixierten Paraffinschnitten zu isolieren und diese dann mit Propidiumjodid für die DNA-Analyse zu färben. Dabei sind die Ergebnisse der DNA-Analyse an formalinfixierten Paraffinschnitten derjenigen an Frischgewebe vergleichbar (Harbeck et al., 1994). Seitdem haben verschiedene Arbeitsgruppen den DNA-Gehalt und das Verteilungsmuster (Ploidie, S-Phasefraktion) bei soliden Tumoren untersucht.

3.2.3 Gewebeextraktion*

Die Gewebeproben für die Bestimmung der Proteasenexpression und Proteinaseaktivität wurden intraoperativ entnommen, vom Pathologen beurteilt und unfixiert in flüssigem Stickstoff bis zur Extraktion tiefgefroren aufbewahrt. Tiefgefrorene Proben von 200 bis 500mg Gewicht wurden im Mikrodismembrator (Braun-Melsungen, Melsungen, Deutschland) bei 30 Sekunden auf Höchststufe pulverisiert, in 2ml TBS (0,02 M Tris-HCl, 0,125 M NaCl, pH 8,5), unter 1%iger Zugabe des nichtionischen Detergens Triton X-100 (Sigma, Deisenhofen) gelöst und für 12 Stunden bei 4°C vorsichtig geschüttelt. Die Lösung wurde anschließend zur Abtrennung unlöslicher Zellbestandteile ultrazentrifugiert (100.000 x g/45 min, 4°C). Im Überstand wurden die im folgenden aufgeführten Invasionsfaktoren bestimmt.

3.2.4 Biochemische Bestimmung von uPA und PAI-1*

Die Bestimmung des Antigengehalts von uPA und PAI-1 erfolgte mit kommerziell erhältlichen Elisa-Kits (American Diagnostica, Greenwich, CT, USA, Imubind, uPA: #894, PAI-1: #821). Mit dem ELISA für uPA wird sowohl die pro-Form von uPA (pro-Enzym) als auch die enzymatische aktive Form, das HMW-uPA (high molecular weight uPA) erkannt. Weiterhin wurden sämtliche Antigene uPA und PAI-1 sowohl frei in Lösung, als auch als Komplex (uPA/PAI-1) vorliegend sowie rezeptorgebunden mit den oben genannten ELISA-Kits erfasst. Die Daten wurden computerassistent ausgewertet (EIA Programm; ICN Flow Laboratories, Meckenheim, Deutschland). In unserem Labor lag der Koeffizient für die Interassay- Varianz für uPA bei 5,8% und für PAI-1 bei 4,0%. Sämtliche Messungen erfolgten als Doppelbestimmungen, die Intraassay-Varianz war kleiner als 5%. Es erfolgte zudem eine Qualitätskontrolle mit externem Referenzmaterial entsprechend den EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Anforderungen der „Receptor and Biomarker Study Group“ unter der Leitung von Prof.Dr.Benraad, Universität Nimwegen. Der gemessene Antigengehalt wurde auf Milligramm Protein bezogen, nachdem der Proteingehalt mit dem BCA-Protein Assay Reagent Kit bestimmt worden war (Pierce, Rockford, IL, USA).

3.2.5 Durchflußzytometrische DNA-Analyse (Ploidie)*

Die Analyse des DNA-Gehaltes erfolgte durchflußzytometrisch an Zellkernen, die aus 50 µm dicken, formalinfixierten Paraffinschnitten herausgelöst wurden und >80% Tumorzellen (histologische Begutachtung) enthielten. Die Kernpräparation zur Herauslösung reiner Zellkerne aus formalinfixierten Paraffinschnitten erfolgte mittels einer von Habeck et al.(1994) modifizierten Technik nach Hedley et al. (1983). Nach der Entparaffinierung mit dem Xylol- Substitut Rotihistol (Roth, Karlsruhe) und Rehydrierung in einer absteigenden Alkoholreihe wurden 50 µm dicke Gewebeschnitte für 2 Stunden durch 0,5 % Pepsin (pH 1,5, Sigma, München) bei 37 °C verdaut. Die ausgelösten Zellkerne wurden mehrfach in kaltem PBS gewaschen und durch ein 75 µm Nylonnetz filtriert. Um eine Aggregation der Kerne und spätere Bindung des Fluoreszenzfarbstoffes Propidiumjodid an verunreinigende RNA zu verhindern, wurden die Zellkerne in PBS, das 5 mM EDTA (Merck, Darmstadt) und 100 Units RNase A pro ml (Sigma, München) enthielt resuspendiert. Für die Durchflußzytometrische Messung wurde die DNA der Kerne mit 40 µl/ml Propidiumjodid (Sigma, München) gefärbt. Fixierte periphere humane

Blutlymphozyten (PBL) wurden parallel zu den Schnitten verarbeitet und dienten als externer Standard zur Qualitätskontrolle der Tumorzellpräparation. Die Fluoreszenzintensität der DNA der Zellkerne wurde in einem FACScan-Durchflußzytometer (Argonionenlaser, Wellenlänge 488nm, Becton Dickinson, Heidelberg) gemessen. Die Präparationsqualität, d.h. das Vorhandensein reiner Zellkerne, wurde durch Laser-Scanning-Mikroskopie verifiziert.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem ModFit Programm (Verity Software House, Maine, USA).

* Die Absätze 3.2.1 bis 3.2.5 wurden mit freundlicher Genehmigung der Autorin aus der Originalarbeit „Invasions- und Proliferationsfaktoren bei der malignen Progression von Ovarialtumoren. Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefugnis im Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München. B. Schmalfeldt. Juni 1999“ in gekürzter Form übernommen.

3.3 Datenerfassung und statistische Methoden

An der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurden zur genauen Datenerfassung alle patientenrelevanten Daten wie klinische Befunde und Parameter, Angaben zu Operationen und postoperativem Verlauf, Rezidiventwicklung, pathologische Befundungen und tumorbiologische Daten in eine speziell konzipierte Datenbank auf einem IBM-Personalcomputer eingegeben. Diese Daten wurden anhand klinischer Akten komplettiert und die Nachbeobachtungsdaten der Patientinnen wurden von 7/99 bis 7/2000 aktualisiert, um eine möglichst vollständige Dokumentation des Krankheitsverlaufes zu erhalten.

Nach Erfassen und Verknüpfen konnten diese Angaben durch Statistik- und Graphikprogramme im Hinblick auf die Fragestellung ausgewertet werden.

Die Gesamtüberlebenskurve wurde nach der Methode von Kaplan und Meier (Kaplan, El, et al., 1958, S.457) berechnet und graphisch dargestellt.

Für die quantitativen Faktoren (uPA, PAI-1 und Alter) wurden mittels CART (Classification And Regression Tree) Analyse Schwellenwerte ermittelt.

Der U-Test nach Mann Whitney wurde zum Vergleich der Verteilung von kontinuierlichen Faktoren (uPA, PAI-1 und Alter) herangezogen.

Unterschiede zwischen kategorialen und dichotomen Variablen (Grading, Aszites, Ploidiestatus) wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder bei geringen Fallzahlen mit dem Fisher-Exact-Test berechnet.

Die univariaten Überlebensanalysen wurden mit dem SPSS Software Paket (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) mit Hilfe des „Proportional Hazards Model“ von Cox et al. (1972) bearbeitet.

Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ zugrunde gelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I

Der Verlauf der Überlebenskurve der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I (n=90) zeigt ein 5 – Jahresüberleben von 90% (Abb. 1).

Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 51 Monate (3 – 206 Monate).

Bei 12 der Patientinnen trat ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms auf. 8 Patientinnen sind am Tumor und dessen Folgeerkrankungen verstorben.

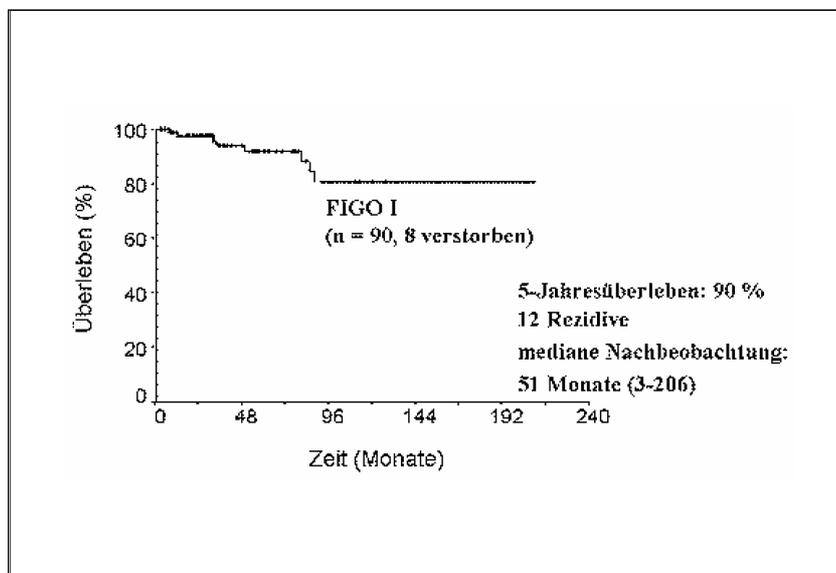


Abb. 1 Überlebenskurve von Patientinnen (n=90) mit der Diagnose Ovarialkarzinom FIGO I

Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 51 Monate. 8 Patientinnen verstarben. Bei 12 der Patientinnen trat ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms auf (13%). In diesem Kollektiv ist das 5 – Jahresüberleben 90%.

4.2 Tumorstaging

40 der 90 Patientinnen (44,4%) wurden einem optimalen Tumorstaging mit beidseitiger Adnektomie, Hysterektomie und vollständiger (paraaortaler und pelviner) Lymphonodektomie zugeführt, was im Vergleich mit internationalen Studien durchaus gute Voraussetzungen für unsere Patientinnen bietet.

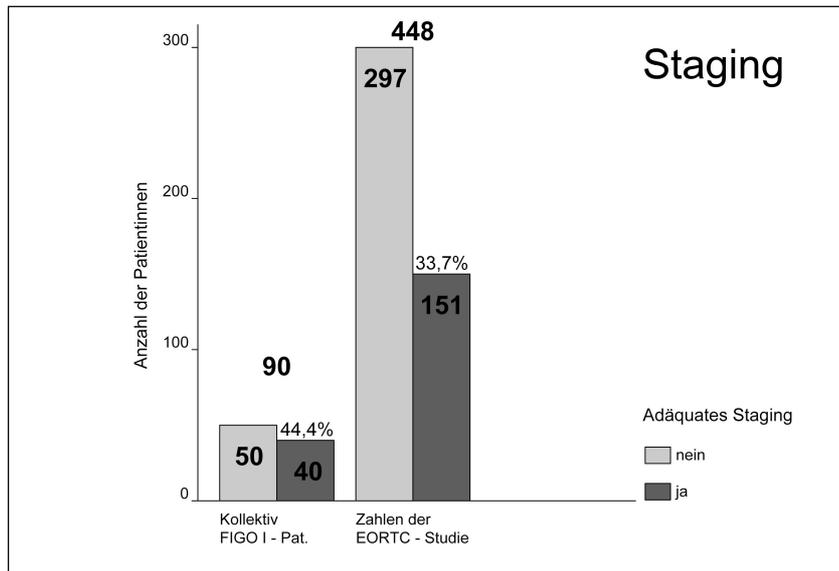


Abb. 2 Staging der Patientinnen (n= 90) mit der Diagnose Ovarialkarzinom FIGO I im Vergleich mit den Zahlen aus der EORTC – Studie

40 der 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO 1 wurden einem optimalen Staging zugeführt (44,4%). In der EORTC – Studie waren es vergleichsweise 151 von 440 Patientinnen die ein adäquates Staging erhielten (33,7%).

4.3 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit verschiedener klinischer Parameter

4.3.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des FIGO – Stadiums

Der Verlauf der Kurve der rezidivfreien Überlebenszeit von den Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium FIGO Ia (n=40) oder Ib (n=4) zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die Kurve für das rezidivfreie Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO Ic (n=46). Von 44 Patientinnen mit Stadium FIGO Ia oder Ib war bei 7 Patientinnen ein Rezidiv aufgetreten, bei den Patientinnen mit einem Tumor im Stadium FIGO Ic waren es 5 von 41. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den medianen rezidivfreien Überlebensraten ($p=0,49$).

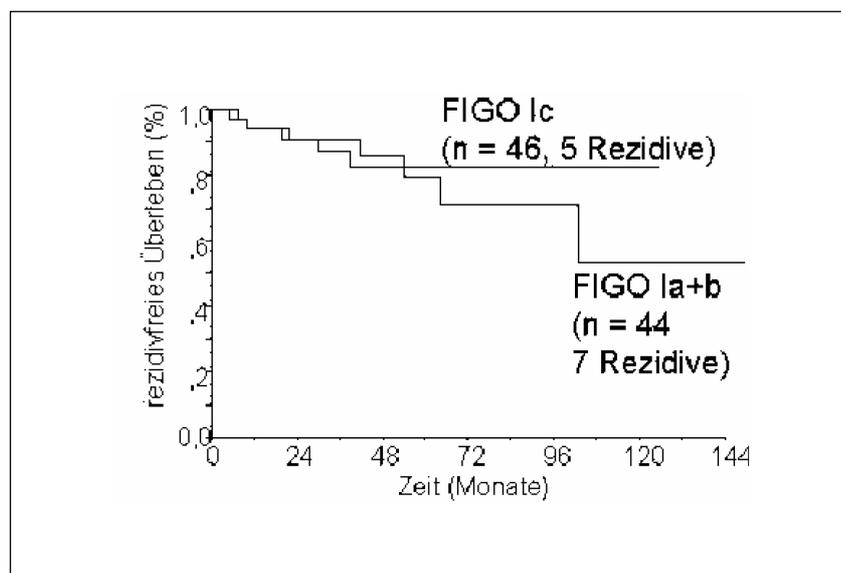


Abb. 3 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom FIGO – Stadium
Bei den rezidivfreien Überlebenszeiten der Patientinnen mit FIGO – Stadium Ia oder Ib ist gegenüber dem Überleben der Patientinnen mit FIGO - Stadium Ic kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,49$)

4.3.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des histopathologischen Gradings

Die Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I, die ein histopathologisches Grading G1 aufweisen (n=23), haben keinen signifikanten Vorteil für rezidivfreies Überleben gegenüber den Patientinnen, die ein histopathologisches Grading von G2 oder G3 aufweisen (n=64).

Von den 23 Patientinnen der Gruppe mit Grading G1 erkrankten 2 an einem Rezidiv, während 10 Frauen mit einem Grading von G2 oder G3 ein Rezidiv erlitten.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,13$).

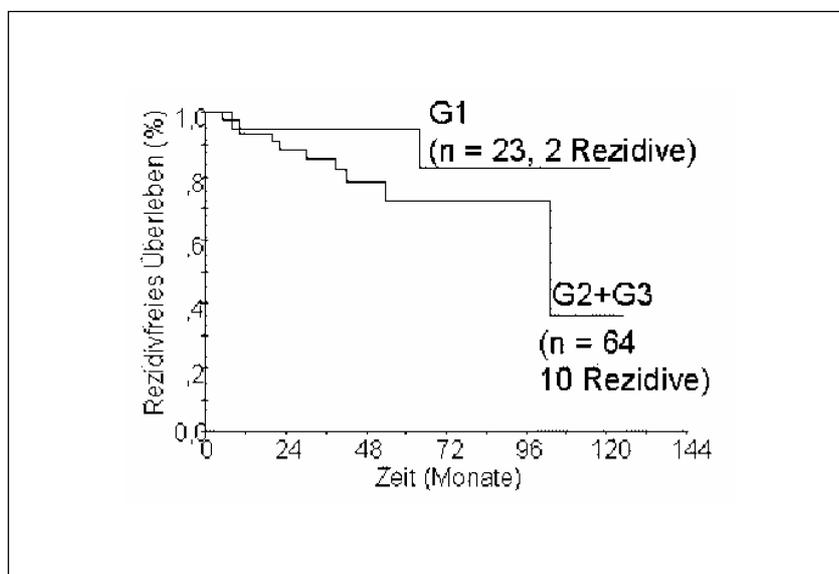


Abb. 4 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading

Die rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit histopathologischen Grading G1 ist gegenüber der der Patientinnen mit histopathologischen Grading G2 oder G3 nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,13$).

4.3.3 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Histologie des Tumors

Ein ähnliches Ergebnis ergibt sich beim Vergleich der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I, deren Tumor vom histologischen Subtyp ein „nicht klarzelliges“ Karzinom aufweist, mit den Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I, die an einem klarzelligem Karzinom erkrankt sind.

Von 84 Patientinnen der Gruppe mit „nicht klarzelligem“ Tumor bekamen 11 ein Rezidiv, von den 4 Patientinnen mit einem klarzelligen Tumor wies eine Patientin ein Rezidiv auf. Beim Vergleich der medianen Überlebensrate der Patientinnen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p=0,83$).

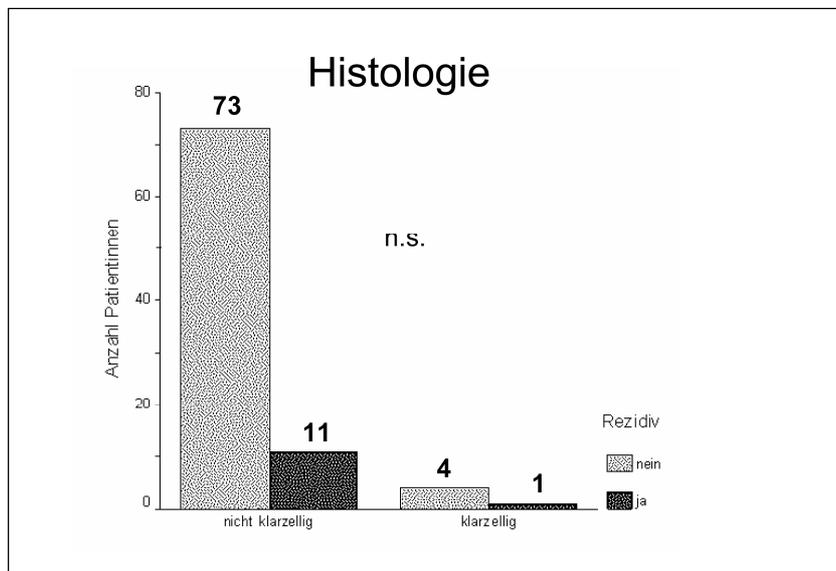


Abb. 5 Rezidivfreies Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Bei dem Vergleich des rezidivfreien Überlebens der Patientinnen mit histologischen Subtyp „nicht klarzelliger“ Tumor, zeigt sich gegenüber den Patientinnen mit histologischen Subtyp klarzelliger Tumor kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,83$).

4.3.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Aszites

Beim Vergleich der Überlebenskurven der Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit von einem Aszitesbefund wird deutlich, daß die Patientinnen mit (n=33) und die Patientinnen ohne (n=53) Aszites nahezu die gleiche rezidivfreie Überlebenszeit aufweisen. Es traten 4 Rezidive bei den 53 Patientinnen gegenüber 7 Rezidiven bei den 33 Patientinnen auf.

Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt somit nicht vor ($p=0,13$).

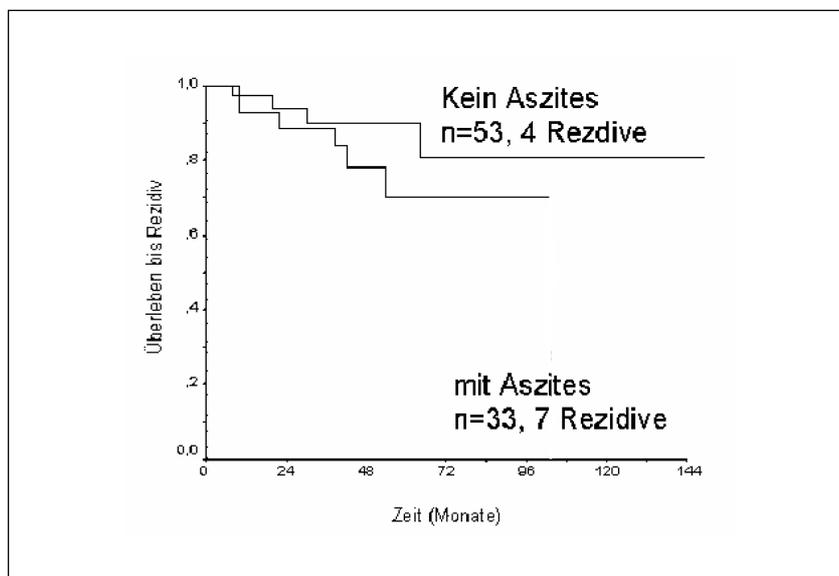


Abb. 6 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Aszites

Der Unterschied zwischen der rezidivfreien Überlebenszeit der Patientinnen ohne Aszitesbefund und der Patientinnen mit Aszitesbefund ist statistisch nicht signifikant ($p=0,13$).

4.3.5 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Nachweises von Tumorzellen in der Spülzytologie

Der Verlauf der Kurve für rezidivfreies Überleben der Patientinnen mit einem Nachweis von Tumorzellen in der Spülzytologie zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die Kurve der Patientinnen ohne Vorliegen von Tumorzellen in der Spülzytologie. Von 16 Patientinnen mit positivem Befund (Nachweis von Tumorzellen) bekamen 5 ein Rezidiv gegenüber 42 Patientinnen mit negativem Befund, von denen 4 an einem Rezidiv erkrankten.

Es zeigt sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeiten ($p=0,07$).

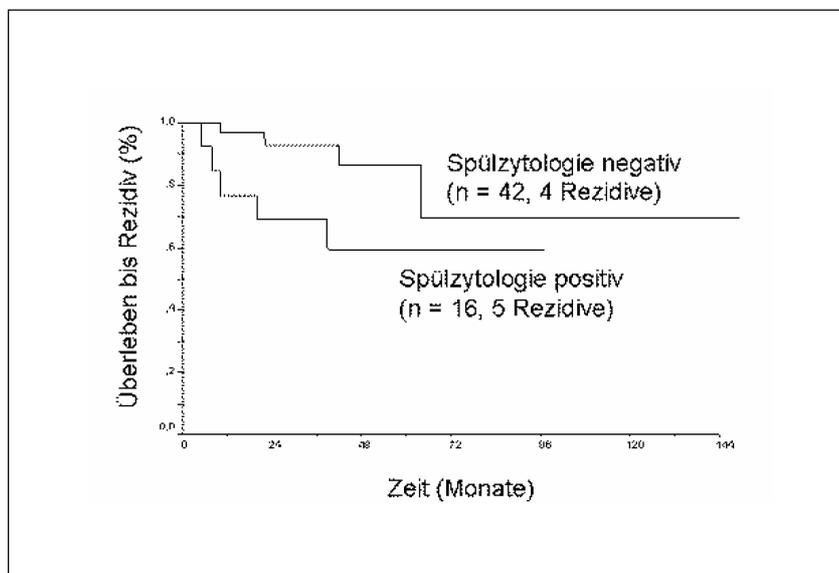


Abb. 7 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom Nachweis von Tumorzellen in der Spülzytologie

Die rezidivfreie Überlebenszeit bei den Patientinnen mit positivem Untersuchungsergebnis (= Nachweis von Tumorzellen in der Spülzytologie) zeigt gegenüber dem rezidivfreien Überleben von den Patientinnen mit negativem Befund (= kein Tumorzellnachweis in der Spülzytologie) keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,07$).

4.3.6 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters der Patientinnen

Bei den Patientinnen die unter oder gleich 60 Jahre alt waren (n=56) entwickelten 7 ein Rezidiv und es zeigte sich keine signifikant höhere rezidivfreie Überlebenszeit gegenüber den über 60 - jährigen Patientinnen (n=34), von denen 5 Frauen an einem Rezidiv erneut erkrankten (p=0,81).

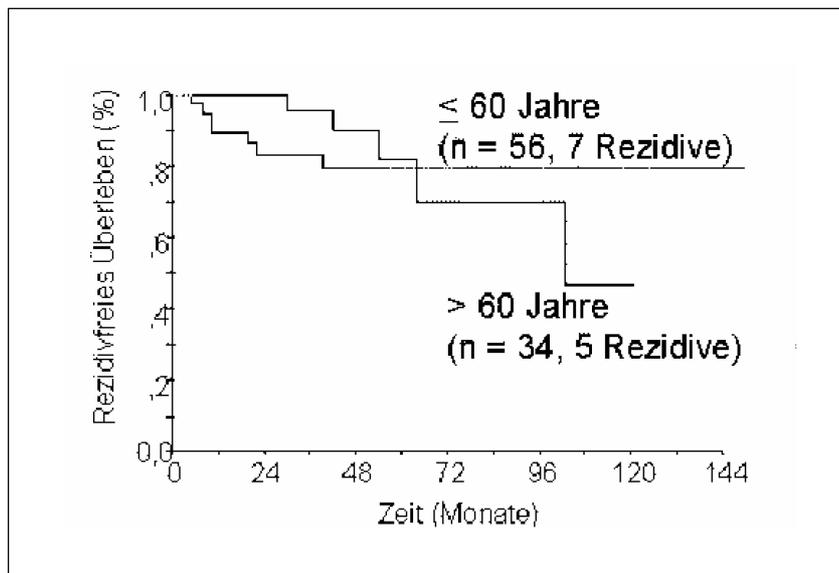


Abb. 8 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit des Alters

Bei dem Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit der Patientinnen im Alter von 60 oder weniger Jahren gegenüber der rezidivfreien Überlebenszeit bei den über 60 - jährigen Patientinnen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (p=0,81).

4.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie

4.4.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der operativen Therapie

4.4.1.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Organerhaltes bei der Primär – Operation

Ein signifikant unterschiedliches Ergebnis ergab sich beim Vergleich des rezidivfreien Überlebens von den Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I, die sich bei der Primär – Operation einer Hysterektomie und beidseitiger Adnektomie unterzogen, mit den Patientinnen, bei denen nur eine einseitige Adnektomie vorgenommen wurde. Die nicht organerhaltend operierten Patientinnen (n=82), von denen 10 Patientinnen ein Rezidiv bekamen, profitierten von der radikaleren Operation gegenüber den organerhaltend operierten Patientinnen (n=10), von denen 2 an einem Rezidiv erkrankten. Einer 5- Jahres Überlebensrate von 85% stehen 67% 5 – Jahres Überleben gegenüber (p=0,02).

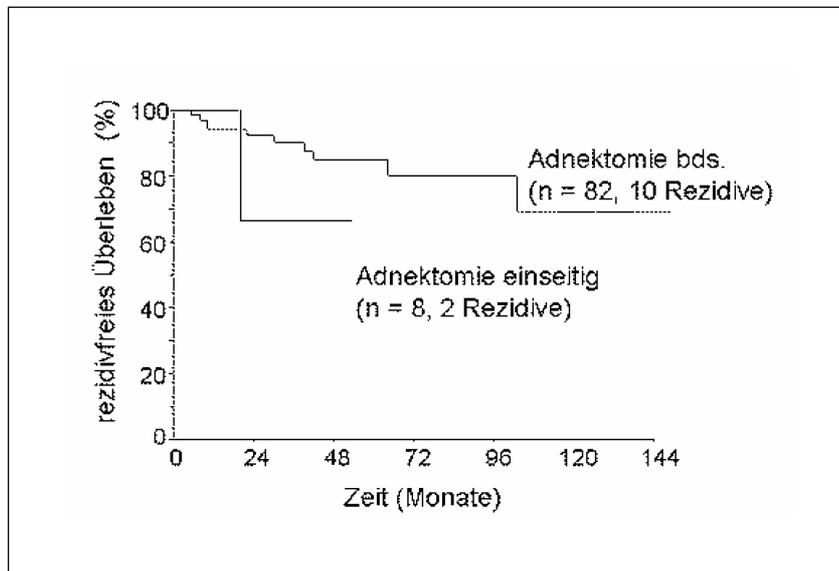


Abb. 9 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit des Organerhaltes bei der Primär – Operation

Die 5 – Jahres Überlebensrate der Patientinnen, die nicht organerhaltend (Hysterektomie + Adnektomie beidseits) operiert wurden, beträgt 85% gegenüber einer 5 – Jahres Überlebensrate von 67% bei den Patientinnen, die sich einer organerhaltenden Operation (einseitige Adnektomie) unterzogen.

Das Ergebnis zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,02$).

4.4.1.2 Rezidive in Abhängigkeit von einer Omentektomie bei der Primär – Operation

Eine Omentektomie bei der Primär – Operation zeigte sich nicht als signifikant prognostisch begünstigender Faktor für die Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I. Von 75 Patientinnen, bei denen das Omentum entfernt wurde, bekamen 10 ein Rezidiv, gegenüber 2 rezidivierenden Tumoren bei den 15 Patientinnen mit belassenem Omentum.

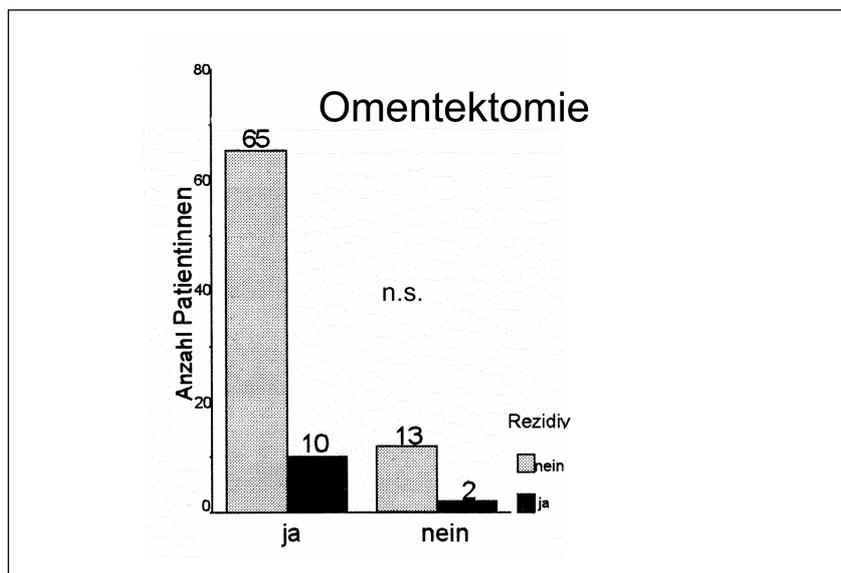


Abb. 10 Rezidive in Abhängigkeit einer Omentektomie bei der Primär-Operation von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I
Die Rezidivrate der Patientinnen, die sich bei der Primär-Operation einer Omentektomie unterzogen, unterscheidet sich nicht signifikant von der Anzahl der Patientinnen, die bei belassenem Omentum in der Primär-Operation einen rezidivierenden Tumor aufwiesen.

4.4.1.3 Rezidive in Abhängigkeit von der Lymphonodektomie bei der Primär – Operation

Eine Lymphonodektomie bei der Primär – Operation zeigte sich ebenfalls nicht als signifikant begünstigender Faktor für die Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I. Von den 46 Patientinnen, die mit einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie operiert worden waren, wie es für ein vollständiges Staging gefordert wird, erlitten 5 ein Rezidiv.

Bei den 22 Patientinnen, die sich einer unvollständigen Lymphonodektomie (nur pelvin oder nur paraaortal oder Lymphknotensampling) unterzogen, traten 3 Rezidive auf. Von 22 Patientinnen, bei denen keine Lymphknoten entnommen wurden, erkrankten 4 an einem Rezidiv.

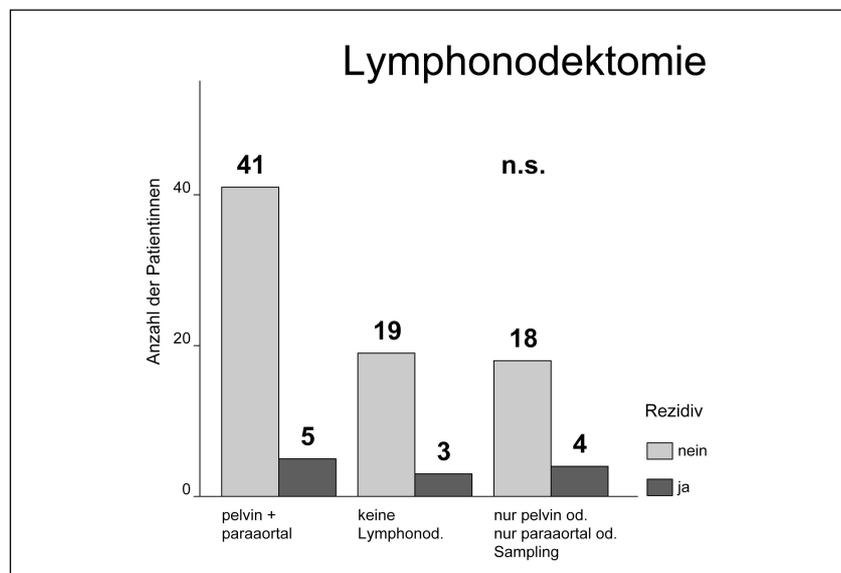


Abb. 11 Rezidive in Abhängigkeit der Lymphonodektomie bei der Primär-Operation von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I

Die Patientinnen, die sich bei der Primär-Operation einer für ein komplettes Staging adäquaten Lymphonodektomie unterzogen, weisen keine statistisch signifikant unterschiedliche Rezidivrate gegenüber den Patientinnen, die zurückhaltender oder gar nicht lymphonodektomiert wurden, auf.

4.4.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der postoperativen Therapie

Die Indikation zur postoperativen Chemotherapie war bei 79 von 90 Patientinnen gegeben (=88%).

4.4.2.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie

Die Kurve für rezidivfreies Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom, FIGO I, die sich nach der Operation einer Chemotherapie unterzogen, zeigt im Vergleich mit der Kurve der Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten, keinen wesentlichen Unterschied.

53 Patientinnen erhielten Chemotherapien, 6 davon erlitten ein Rezidiv. Von den 26 Patientinnen, die sich keiner Chemotherapie unterzogen, erkrankten 4 erneut an dem Tumor.

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,41$).

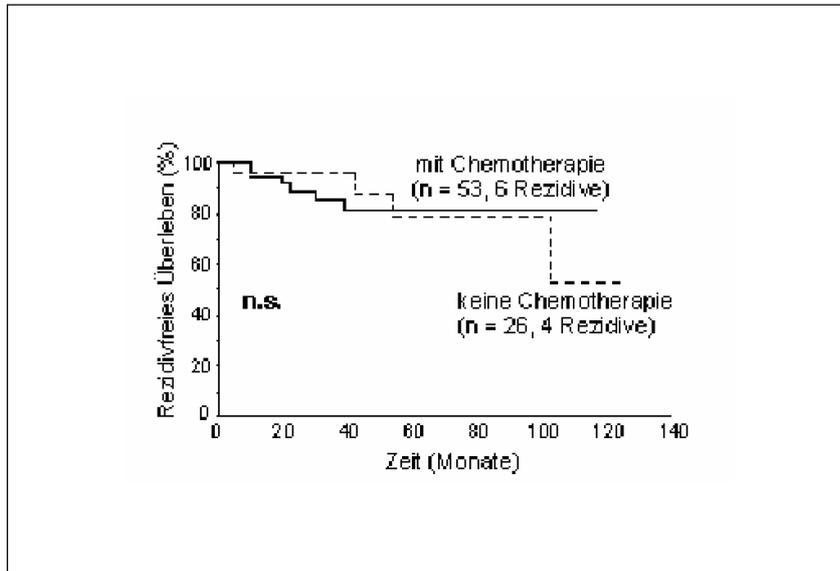


Abb. 12 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie

Die rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen, die eine Chemotherapie nach der Primär-Operation erhielten, ist gegenüber dem rezidivfreien Überleben der Patientinnen, bei denen keine Chemotherapie gegeben wurde, nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,41$).

4.4.2.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Art der postoperativen Therapie

Auch beim Vergleich der verschiedenen postoperativen Therapieansätze zeigt sich kein erheblicher Unterschied in den Kurvenverläufen. Von den Patientinnen, die die Kombinationstherapie aus Paclitaxel und Platin erhielten (n=5), erlitt keine Patientin ein Rezidiv, gegenüber 6 Patientinnen mit Rezidivkrankung aus der Gruppe der Patientinnen, die nur platinhaltige Präparate erhielten (n=48), und 4 Patientinnen aus der Gruppe ohne Chemotherapie (n=26).

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,97$).

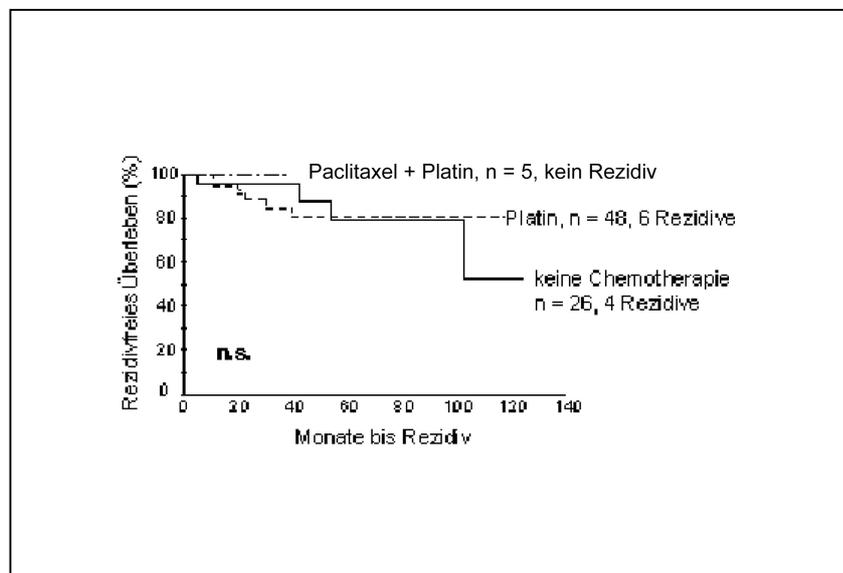


Abb. 13 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit von der Art der postoperativen Therapie

Beim Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeiten der Patientinnen, die entweder Paclitaxel oder Platinderivate oder keine Chemotherapeutika erhielten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,97$).

Die Patientinnen ohne Rezidiv erhielten allerdings häufiger eine Chemotherapie (60% gegenüber 42%), sodaß sich in diesem Kollektiv ein leichter Trend zugunsten der chemotherapiebehandelten Patientinnen abzeichnet.

4.5 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von tumorbiologischen Faktoren

4.5.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom uPA - Gehalt des Tumorgewebes

Daß tumorbiologische Faktoren in Zukunft vielleicht wichtige Hinweise zur Rezidiventstehung bei den Ovarialtumoren geben können, zeigt sich in den unterschiedlichen Kurvenverläufen der Patientinnen mit Ovarialkarzinom

FIGO I, deren Tumorgewebe auf den Proteolysefaktor uPA untersucht wurde. Der Cut-off für uPA von 2,0 ng/mg Protein wurde für fortgeschrittene Ovarialkarzinome optimiert und für die Frühstadien übernommen.

Die 5-Jahres- Überlebensrate der Patientinnen, deren Tumor einen uPA-Gehalt von $\leq 2,0$ ng/mg Protein aufwies, war wesentlich höher als die der Patientinnen, bei denen ein uPA-Wert von $> 2,0$ ng/mg Protein bestimmt wurde (92% vs. 50%).

Von den 44 Patientinnen mit den niedrigen uPA-Werten erkrankten 2 an einem Rezidiv, bei den 9 Patientinnen mit höheren Werten erkrankten 3 Frauen erneut. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,02$).

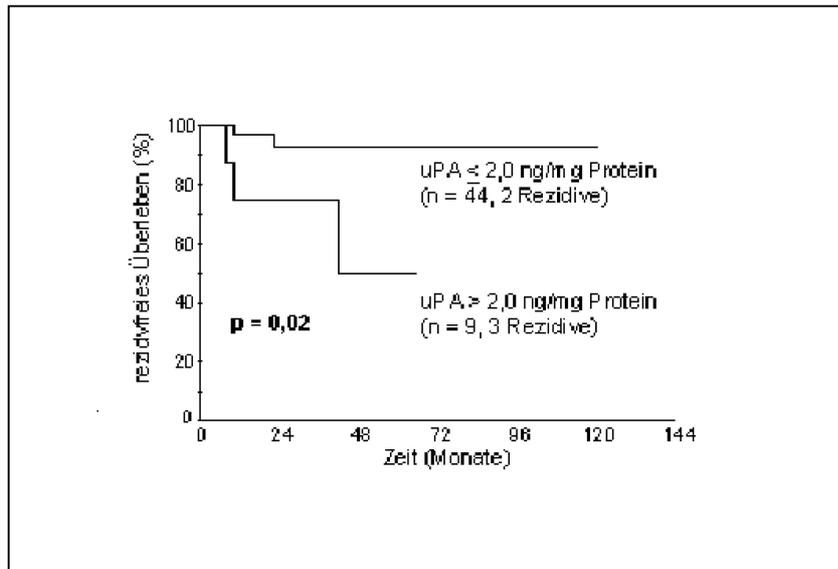


Abb. 14 Kurve der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom uPA-Gehalt des Tumorgewebes

Das rezidivfreie Überleben der Patientinnen, deren Tumorgewebe einen niedrigen ($\leq 2,0$ ng/mg Protein) uPA-Gehalt aufweist, unterscheidet sich signifikant vom rezidivfreien Überleben der Patientinnen, deren Tumorgewebe einen uPA-Gehalt von mehr als 2,0 ng/mg Protein aufweist (92% 5-Jahres-Überleben vs. 50%) ($p=0,02$).

4.5.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom PAI-1- Gehalt des Tumorgewebes

Der Vergleich der Kurvenverläufe von Patientinnen, deren Tumorgewebe unterschiedlichen PAI-1-Gehalt aufwies, zeigt keinen wesentlichen Unterschied. Der Cut-off für PAI-1 von 27,5ng/mg Protein wurde für fortgeschrittene Ovarialkarzinome optimiert und für die Frühstadien übernommen.

Bei der Patientinnengruppe, deren Tumorgewebe einen niedrigen PAI-1-Gehalt ($\leq 27,5$ ng/mg Protein) ($n=39$) aufwies, erlitten 2 Patientinnen ein Rezidiv, in der Gruppe der Patientinnen mit höherem PAI-1-Gehalt ($> 27,5$ ng/mg Protein) ($n=14$) erkrankten 3 Patientinnen erneut an dem Karzinom.

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

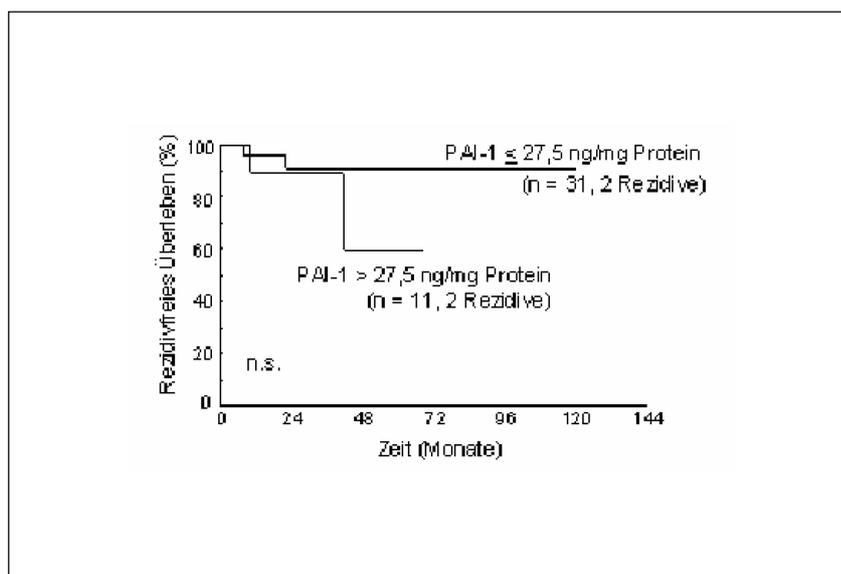


Abb. 15 Kurve der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom PAI-1-Gehalt des Tumorgewebes

Das rezidivfreie Überleben der Patientinnen, deren Tumorgewebe einen niedrigen ($\leq 27,5$ ng/mg Protein) PAI-1-Gehalt aufweist, unterscheidet sich nicht signifikant vom rezidivfreien Überleben der Patientinnen mit höherem ($> 27,5$ ng/mg Protein) PAI-1-Gehalt des Tumorgewebes.

4.5.3 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Ploidie der Tumorzellen

Ein signifikant unterschiedliches Ergebnis zeigt der Kurvenvergleich der rezidivfreien Überlebenszeiten der Patientinnen, deren Tumorzellen einen diploiden Chromosomensatz hatten (n=11), mit den Patientinnen, deren untersuchte Tumorzellen eine Aneuploidie aufwiesen (n=7). Die Patientinnen mit der diploiden DNS wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 100% auf, keine erkrankte an einem Rezidiv, gegenüber einer 5-Jahres-Überlebensrate von 54% bei den Patientinnen, deren Tumorzellen aneuploid waren. Von diesen erlitten 3 ein Rezidiv.

Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,04$).

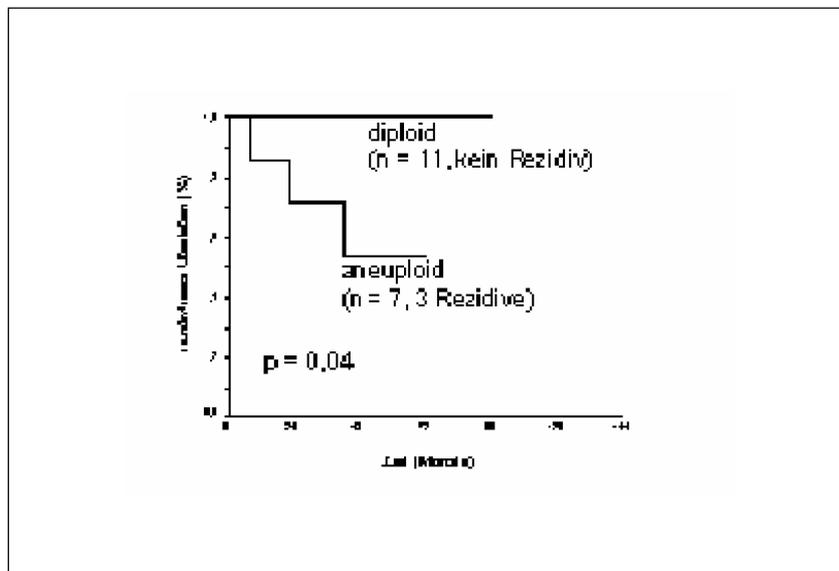


Abb. 16 Kurven der rezidivfreien Überlebenszeiten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit von der Ploidie der Tumorzellen.

Das rezidivfreie Überleben der Patientinnen, deren Tumorzellen einen diploiden Chromosomensatz aufweisen (5-Jahres-Überleben 100%) ist signifikant höher als das rezidivfreie Überleben der Patientinnen, deren Tumorzellen eine Aneuploidie aufweisen (5-Jahres-Überleben 54%) ($p=0,04$).

5. Diskussion

Die Patientinnen mit Ovarialkarzinom, bei denen im Stadium FIGO I die Erstdiagnose gestellt wird, machen weniger als ein Drittel der Patientinnen mit diesem Malignombefund aus (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002, S.457).

Viele Studien zielen daher wegen des größeren Patientenkollektivs und des auch meist größeren ärztlichen und pharmakologischen Handlungsbedarfs auf die Zusammenhänge zwischen Behandlungen und Erfolgen bei den fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen ab. Die Ergebnisse, wie z.B. die deutliche Erhöhung des progressionsfreien Intervalles bei gesteigerter Operationsradikalität (Griffiths, C, et al., 1979, S.235, Hacker, N, et al., 1983, S.413, Hoskins, W, et al., 1992, S.159, Jänicke, F, et al., 1992, S.2129) oder der Benefit von bestimmten adjuvanten Chemotherapien (Mcguire, W, et al., 1996, S.1, Thigpen, J, et al., 1989, S.58) werden in den Behandlungsleitlinien auch für die in Frühstadien erkannten Ovarialkarzinome angewendet (Kuhn, W, 2002).

Daher haben einige Arbeiten und Studien versucht zu zeigen, wie weit speziell auch die Ovarialkarzinom-Patientinnen im Stadium FIGO I von diesen Standardtherapien wirklich profitieren. Desweiteren galt es herauszufinden, welche Patientinnen aus diesem Kollektiv besonders gefährdet sind ein Rezidiv zu entwickeln und daher einen höheren Behandlungsbedarf haben, um vielleicht nicht bei allen Patientinnen dieser Gruppe die zum Teil sehr belastenden Therapien anwenden zu müssen.

Die hier vorliegende Arbeit zielte darauf ab, diese Zusammenhänge näher zu betrachten und versucht in einer retrospektiven Analyse festzustellen, ob die Daten von dem in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar behandelten Patientengut Rückschlüsse auf die Adäquanz der Behandlungen und vielleicht Hinweise auf die Verwertbarkeit von einzelnen Prognoseparametern geben könnte.

Die 90 Patientinnen, die zwischen 1982 und 1999 in der Frauenklinik der Technischen Universität München operiert wurden, wiesen alle ein Ovarialkarzinom im FIGO- Stadium I auf. Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten zeigten unsere Patientinnen ein 5-Jahres-Überleben von 90%. Von den 90 in die Wertungen eingegangenen Patientinnen wiesen nur 12 ein Rezidiv auf. Nur 8 Patientinnen, darunter

7 mit einem Rezidiv, waren im Beobachtungszeitraum verstorben. Somit sind die Daten international vergleichbar.

Neuere, prospektive Studien mit erheblich größeren Fallzahlen liegen zwischen 70% und 85% bei den 5-Jahres-Überlebensraten (Colombo, N, et al., 2003, S.128, Trimbos, J, et al., 2003, S.116, Trope, C, et al., 2000, S.284), die allerdings aber auch die Patientinnen im Stadium Figo II miteinschließen und die zudem auf große Qualitätsunterschiede bei den Operationen hinweisen. Diese Zahlen zeigen dennoch übereinstimmend, daß die Langzeitprognose der Frühstadien im Vergleich zu den Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien sehr günstig ist.

Die Daten der 90 Patientinnen wurden von uns auf einige etablierte klinische Parameter genauer untersucht und auf ihre prognostische Relevanz hinsichtlich der Entstehung eines Rezidivs überprüft.

In unserem Kollektiv konnte keiner der herkömmlichen klinischen Parameter wie FIGO-Stadium, Tumorhistologie, histopathologisches Grading, Aszitesmenge, Befund der Spülzytologie oder das Alter der Patientinnen als signifikant prognostischer Faktor erkannt werden (Abb. 1-7). Hierbei zeigte sich, wie in anderen Arbeiten auch, wie schwierig es ist mit relativ kleinen Fallzahlen bei so geringer Rezidivrate die wenigen echten „Low risk“ und „High risk“ Fälle herauszufinden.

In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien die Fragestellung bearbeitet, ob es bestimmte Anhaltspunkte geben könnte, anhand denen die Patientinnen, die ein wirklich erhöhtes Risiko für die Rezidiventwicklung haben, herausgefunden werden können, um bei diesen dann eine adjuvante Therapie sinnvoll und durch Erhöhung der Überlebenszeiten gerechtfertigt einsetzen zu können.

Das histopathologische Grading galt neben dem Tumorstadium schon früh als einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom (Björkholm, E, et al., 1982, S.413, Malkasian, G, et al., 1975, S.191, Sorbe, B, et al., 1982, S.576) und war zunächst Ausgangspunkt für weitere Studien (Trimbos, J, et al., 1991, S.597).

So zeigte Trimbos et al. 1991, allerdings mit ähnlich kleinen Fallzahlen wie in unserem Kollektiv und ebenfalls sehr geringer Rezidivrate, daß Patientinnen, deren Tumor eine gute Differenzierung und ein frühes Tumorstadium (Ia-IIa) aufweist, in Kombination mit sorgfältigem chirurgischen Staging sehr gute 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 100%

erreichen können. Bei der Einstufung der Tumoren in die verschiedenen histopathologischen Gradings forderten diese Autoren allerdings mehr Objektivität und einheitliche, feststehende internationale Kriterien, um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Außerdem bestätigten sie das seit den 80er Jahren etablierte Kriterium, daß das Substadium Ic zu den Hochrisikofaktoren hinsichtlich Rezidiventstehung zu werten ist (Bolis, G, et al., 1989, S.81, Dembo, A, et al., 1981, S.231, Young, R, 1979, S.467, Young, R, 1987, S.2042).

Im gleichen Jahr wertete eine großangelegte retrospektive Studie Daten aus Kanada und Norwegen von über 250 Patientinnen auf ihre prognostische Aussagekraft aus (Dembo, A, et al., 1990, S.263ff). Sie bestätigte die starke Abhängigkeit der Prognose vom histologischen Grading und stellte gleichzeitig großes Aszitesvolumen und die sogenannte „dense adherence“ eines Tumors als weitere risikoreiche Kriterien zur Diskussion. Als nicht ausschlaggebend für die Prognose erwiesen sich hier das Substadium, die Tumorphistologie und das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung, sodaß die Autoren dieser Studie keine herausragend schlechtere Ausgangslage bei Patientinnen mit dem Stadium FIGO Ic sahen und sogar die Zusammenfassung der Stadien Ia bis Ic bei der Vorgehensweise in der Behandlung forderten (Dembo, A, et al., 1990, S.263).

Verglichen wurden diese Ergebnisse auch von Monga et al. mit deren Zahlen aus einer kleineren aber prospektiven Studie in Kanada, deren Patientinnen sich in eine Gruppe mit zu erwartend guter Prognose und eine mit zu erwartend schlechter Prognose einteilen ließen (Monga, M, et al., 1991, S.197). Ihre Ergebnisse deuteten an, daß Verklebung und Ruptur eines Tumors nicht signifikant mit der Prognose korrelierten.

Da aber auch hier die Identifizierung der Patientinnen, bei denen eine Chemotherapie wirklich sinnvoll ist, nicht gelungen war, forderten sie dringend einen sogenannten „no-treatment arm“ in den zukünftigen Studien über das ovarielle Frühkarzinom, aber gleichzeitig auch einen besonders besonnenen Umgang mit den Patientinnen, die eventuell von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten. Zu diesen zählten sie Patientinnen mit Aszites, Wucherungen, Ruptur, schlechter Differenzierung und Verklebungen des Tumors (Monga, M, et al., 1991, S.197).

Aus der Gruppe der Patientinnen mit vergleichsweise guter Ausgangsposition hatte bei ihnen nur eine Frau ein Rezidiv erlitten und zwar mit einem klarzelligen Tumor, dessen

besondere Histologie schon länger mit einer schlechteren Prognose in Zusammenhang gebracht wurde (Young, R, et al., 1990, S.1021).

1992 folgte diesen Arbeiten eine weitere großangelegte retrospektive Studie von Finn et al., die wie auch bei der vorliegenden Arbeit die Frage nach der Angemessenheit der Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen im Frühstadium stellte.

Diese Autoren konnten gleich einigen klinischen Parametern wie Stadium, Grading, Subtyp des Tumors, Ruptur des Tumors, intakte Kapsel des Tumors, Aszites und der Peritoneallavage einen statistisch signifikanten Einfluß auf das Überleben der untersuchten Patientinnen nachweisen (Finn, C, et al., 1992, S.54).

Das histologische Grading erwies sich als stärkster unabhängiger prognostischer Faktor (Finn, C, et al., 1992, S.57), wie auch schon bei Dembo 1990 (Dembo, A, et al., 1990, S.263), gefolgt von Chemotherapie, dem Alter der Patientinnen und der Peritoneallavage. Dennoch mussten die Autoren einräumen, daß die Patientengruppe, die nach einer Operation keine weitere adjuvante Chemotherapie benötigt um geheilt zu sein, auch mit ihren Ergebnissen nicht klar definiert werden konnte und forderten gute randomisierte Studien, die genau diese Zielgruppe analysieren sollten (Finn, C, et al., 1992, S.57).

In der NIH consensus conference wurde 1995 empfohlen, daß Frauen mit den Stadien FIGO Ia und Ib bei gutem Grading keine postoperative Chemotherapie verabreicht werden sollte, aber auch hier wurde festgestellt, daß die „Ideallinie“ im Hinblick auf die Behandlung der Frühkarzinome noch nicht gefunden worden war (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002, S.491).

Auch in unserem Patientenkollektiv waren die Risikopatientinnen nach diesen als „gefährlich“ geltenden Kriterien eingeteilt worden. Die Patientinnen mit FIGO- Stadium Ic, schlechtem Grading, Aszitesbefund und klarzelliger Histologie waren einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt worden.

Es zeigte sich allerdings, daß sogar öfter unter den Frauen mit FIGO Ia ein Rezidiv zu finden war (Abb. 3), daß auch unter den als „gutartiger“ eingeschätzten Histologien Tumoren rezidierten (Abb. 4) und das auch einige wenige Tumor ohne Aszitesbildung (Abb. 5) und trotz gutem Grading (Abb. 3) einen Rezidivverlauf entwickelten. Um diese wenigen, aber besonders gefährdeten und auf eine gute Beobachtung und Nachbehand-

lung angewiesenen Fälle herauszufiltern, bedurfte es also mehr als der herkömmlichen Prognoseparameter.

Schmalfeldt et al. konnten 1999 bei den LMP-Tumoren des Ovars zeigen, daß sich die invasiven und gutartigen Tumore anhand tumorbiologischer Faktoren unterscheiden lassen (Schmalfeldt, B, et al., 1999, S.507).

Untersucht wurden dabei uPA- und PAI-1-Gehalt des Tumorgewebes sowie die DNA-Ploidität und die S-Phasefraktion bestimmt. Sie konnten die auch in anderen Arbeiten schon gezeigte prognostische Bedeutung der DNA-Ploidie (Friedlander, M, et al., 1984, S.301, Kaern, J, et al., 1993, S.349, Kallioniemi, O, et al., 1988, S.334, Schmalfeldt, B, et al., 1999, S.510) bestätigen und auf den Stellenwert der Serinprotease uPA und ihres Inhibitors PAI-1 für eine aggressive Ausbreitung der Tumore hinweisen.

Bei den fortgeschrittenen Stadien war die prognostische Signifikanz von uPA und PAI-1 bereits nachgewiesen (Kuhn, W, et al., 1994, S.401, Kuhn, W, et al., 1999, S.1746), unklar war bis dahin aber, ob diese neuen tumorbiologischen Faktoren auch bei der schwierigen Suche nach den wenigen „high-risk“-Patientinnen unter den Frauen mit Frühkarzinomen sein könnten.

Trope et al. bemängelten im Jahr 2000 die bisher erarbeiteten Berichte zu den klinischen Parametern wegen Subjektivität, fehlender Reproduzierbarkeit und deswegen schwacher prognostischer Aussagekraft (Trope, C, et al., 2000, S.281).

Sie konzentrierten sich nun auch auf einen Ansatz, der versuchte, die DNA-Ploidie als einen wichtigen prognostischen Wert zu etablieren. Sie zeigten zum ersten Mal in einer prospektiven Studie die prognostische Signifikanz der DNA-Ploidie für die Frühstadien. Die DNA-Ploidie, extrakapsuläres Wachstum, Tumorrupturn und das histologische Grading stellten sich hier als signifikant unabhängige Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben heraus, das FIGO-Unterstadium, wiederum die DNA-Ploidie und das histologische Grading für das Gesamtüberleben (Trope, C, et al., 2000, S.286f).

Da die Ruptur eines Tumors in verschiedenen Arbeiten sehr unterschiedlich bewertet wurde (Dembo, A, et al., 1990, S.263, Finn, C, et al., 1992, S.54, Monga, M, et al., 1991, S.195, Sainz, D, et al., 1994, S.1, Sjøvall, K, et al., 1994, S.333) hielten die Autoren eine Zusammenfassung einiger Faktoren wie Aszites, extrakapsuläres Wachstum und Tumorrupturn, wie im FIGO Staging System 1988 eingeführt, aufgrund des erhöhten prognostischen Aussagewertes für sinnvoll, und schlugen weiter vor das FIGO Staging System um das Kriterium der DNA-Ploidie zu erweitern (Trope, C, et al., 2000, S.287).

Bei der hier vorliegenden Analyse, wurde neben der DNA-Ploidie auch die mögliche prognostische Aussagekraft der Serinprotease uPA (Plasminogenaktivator vom Urokinase-Typ) und deren Inhibitor PAI-1 untersucht, die zu den wesentlichen Faktoren der tumorassoziierten Proteolyse gehören, deren große Bedeutung für die Metastasierung und Invasion der soliden Tumoren gründlich nachgewiesen wurde (Andreasen, P, et al., 1997, S.1, Schmalfeldt, B, et al., 1999, S.511, Schmitt, M, et al., 1997, S.285).

Unsere Ergebnisse zeigten für den uPA-Gehalt des Tumorgewebes und die Ploidie statistisch signifikante Unterschiede bei den Patientinnen mit und ohne Rezidiv.

Von den 53 Patientinnen, die auf den uPA-Gehalt des Tumorgewebes untersucht worden waren, hatten 42 einen niedrigen Wert ($\leq 2,0$ ng/mg Protein), davon entwickelten 2 Frauen ein Rezidiv. Von den 6 Frauen mit höheren uPA-Werten ($> 2,0$ ng/mg Protein) wiesen 3 Frauen ein Rezidiv auf.

Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,03$) (Abb.13).

Die PAI-1-Werte hatten dagegen in unserem Kollektiv keine statistisch signifikante Auswirkung.

Für die Untersuchung des Ploidie-Status stand uns Material von 18 Patientinnen zur Verfügung. Keine der 11 Frauen, deren Tumorzellen diploid waren, erlitt ein Rezidiv, wohingegen von den 7 Frauen mit aneuploiden Zellen 3 Patientinnen unter einem Rezidiv litten. Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,04$) (Abb.14).

Meerpohl et al. zogen Fazit aus den vielen bis 2001 gemachten Anstrengungen. Sie machten die geringe Anzahl der Patientinnen mit Stadium I und II und die damit verbundenen sehr langen Rekrutierungszeiträume für die schlechte statistische Aussagekraft der Studien verantwortlich.

Auch die so geringe Rezidivrate und gute Prognose der Patientinnen mit Frühkarzinomen erschweren durch lange follow-up-Zeiten und wenig statistisch verwertbare Ereignisse, wie z.B. Rezidive oder Todesfälle, das Erstellen von statistisch wertvollen Ergebnissen.

Die Studien selbst waren oft im Aufbau inkonsequent, verfolgten in der Regel keine Einteilung in Riskogruppen („low-risk“ vs. „high-risk“) und meist fehlte der so wichtige „no-treatment“- Kontrollarm (Meerpohl, Hg, et al., 2001, S.1041).

Ihr Urteil fiel daher ernüchternd aus:“ Die aktuellen Parameter sind schlecht reproduzierbar und fehleranfällig“ (Meerpohl, Hg, et al., 2001, S.1044).

Es stellte sich heraus, daß es gerade bei den Frühstadien so wichtig ist, gute Prognoseparameter und Einschätzungsmöglichkeiten der Rezidiventwicklung zu kennen, um jede einzelne Frau aus diesem Patientenkollektiv auch wirklich adäquat behandeln zu können.

Viele der hier schon genannten Arbeiten haben sich neben der Analyse der Prognoseparameter auch mit den Therapiemöglichkeiten und deren Bedeutung für das Überleben der Patientinnen beschäftigt.

Außer Frage gestellt ist heute die wichtige Bedeutung der operativen Therapie beim Ovarialkarzinom. Griffiths et al. hatten 1975 erstmals an einem größeren Patientenkollektiv nachweisen können, daß der verbleibende Tumorrest eine große prognostische Bedeutung hat (Griffiths, C, 1975, S.101), was seither in zahlreichen Studien bestätigt wurde (Hacker, N, et al., 1983, S.413, Hoskins, W, 1989, S.59, Hoskins, W, 1993, S.163, Hoskins, W, et al., 1992, S.159, Makar, A, et al., 1995, S.175, Piver, M, et al., 1988, S.983, Redman, J, et al., 1986, S.515).

Ein gutes chirurgisches Staging im Rahmen eines adäquaten operativen Eingriffes mit dem Ziel einer sogenannten RO-Resektion, also möglichst keinem verbleibenden Tumorrest, stellt die Grundlage der primären Behandlung dar.

Trimbos et al. bemängelten in ihrer bereits erwähnten Studie, daß in nur ca. 53% der Fälle ein adäquates chirurgisches Staging vorlag (Trimbos, J, et al., 1990, S.374). Weiter hatten Young et al. in einer Arbeit gezeigt, daß etwa 30% der Frühkarzinompatientinnen nach inkompletten chirurgischen Staging in einem Restaging in ein höheres FIGO-Stadium eingestuft werden mußten (Young, R, et al., 1983, S.148). Einige Autoren zweifeln allerdings an dem Benefit eines allzu aggressiven chirurgischen Vorgehens mit einer ausgedehnten Lymphonodektomie bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen im FIGO I-Stadium (Mizuno, M, et al., 2003, S.29) oder konnten ein adäquates chirurgisches Staging nicht mit einem signifikanten Überlebensvorteil in Verbindung bringen (Finn, C, et al., 1992, S.54).

Einige Arbeiten zeigen auch, daß die Bereitschaft, den doch weitgehend international anerkannten Empfehlungen zum Staging Folge zu leisten, in gynäkologisch onkologisch weniger spezialisierten Kliniken nicht so hoch ist und häufig auf diagnostische Lymphknotenextirpationen und Biopsien verzichtet wird (Munoz, K, et al., 1997, S.3408, Trimbos, J, et al., 1990, S.374). Favalli et al. konnten 2001 zeigen, daß eine komplette

Lymphonodektomie gegenüber einem gründlichen, beidseitigem Sampling keinen Überlebensvorteil bringt (Favalli, G, et al., 2001, S.12).

Eine Lymphonodektomie ist jedoch für ein optimales Staging als Maßnahme unabdingbar.

Nur bei Bestätigung eines negativen Nodalstatus wird der Patientin das Stadium FIGO I zugeordnet, andernfalls resultiert ein Stadium FIGO III mit entsprechenden Konsequenzen für die anschließende Chemotherapie.

In unserem Kollektiv unterzogen sich 83 Patientinnen einer beidseitigen Adnektomie, 84 einer Hysterektomie, 67 einer Lymphonodektomie und 75 Patientinnen wurde das Omentum entfernt.

Aus Alters- und Morbiditätsgründen wurde bei 56% der Patientinnen keine komplette Lymphonodektomie, das heißt keine paraaortale und pelvine Revision durchgeführt.

Als Ergebnis zeigte sich bei unserem Patientengut eindeutig der statistisch signifikante Vorteil für das rezidivfreie Überleben bei den Frauen mit beidseitiger Entfernung der Adnexe (siehe Abb.8), die anderen chirurgische Parameter hingegen waren nicht als signifikant prognoseverbessernd zu erkennen.

Die Daten unserer Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I zeigen mit 90% ein sehr gutes Gesamtüberleben. 40 der 90 Patientinnen (44,4%) wurden einem adäquaten Staging mit beidseitiger Adnektomie, Hysterektomie und einer kompletten (paraaortalen und pelvinen) Lymphonodektomie zugeführt, was im Vergleich mit anderen Studien durchaus gute Voraussetzungen für unsere Patientinnen darstellt (Trimbos, J, et al., 2003, S.113).

Die Chemotherapie spielt heute in der Behandlung des Ovarialkarzinoms ebenfalls eine wichtige Rolle. Während sich in fortgeschrittenen Stadien bestimmte Substanzen schon länger etabliert hatten, wurde zum Beispiel die Relevanz von Cisplatin in der adjuvanten Therapie erst Ende der 80er Jahre in verschiedenen Arbeiten untersucht (Meerpohl, Hg, et al., 2001, S.1041).

Es gab einige Studien, die bei den Frühkarzinomen verschiedenste Behandlungsansätze verglichen. Bei einigen Arbeiten kamen auch noch Bestrahlungen zur Anwendung

(Klaassen, D, et al., 1988, S.1254, Sell, A, et al., 1990, S.367, Smith, J, et al., 1975, S.149, Vergote, I, et al., 1992, S.741), bei einigen wurde mit intraperitonealer Phosphor-Gabe gearbeitet (Bolis, G, et al., 1995, S.887, Klaassen, D, et al., 1988, S.1254, Vergote, I, et al., 1992, S.741), aber auch die Wirksamkeit der Cyclophosphamide und von Cisplatin kam in den Studien zur Prüfung (Bolis, G, et al., 1995, S.887, Sell, A, et al., 1990, S.367, Smith, J, et al., 1975, S.149).

Das Cisplatin wurde in den 90er Jahren dann weitgehend durch das Carboplatin ersetzt, da dieses sich bei vergleichbar guter Wirksamkeit als weniger emetogen erwies und keine so starke Nephro- und Neurotoxizität zeigte (Alberts, D, et al., 1990, S.54, Ten Bokkel, Hw, et al., 1988, S.9).

Dennoch bleibt auch heute trotz moderner Präparate die Chemotherapie eine für Physis und Psyche sehr belastende Therapieform und da beim Frühkarzinom lange nicht wirklich geklärt war, wer von einer solchen Behandlung profitierte, und es auch keine Langzeitstudien mit einer auf Platinpräparaten basierenden Chemotherapie gab (Dembo, A, et al., 1990, S.272), warnten einige Autoren vor einer Überbehandlung der Patientinnen angesichts der nicht unbedenklichen Neben- und Langzeitwirkungen dieser Medikamente (Greene, M, et al., 1982, S.1416, Trimbos, J, et al., 1991, S.601).

In einigen Studien, die zum Teil auch bei der Thematik der Prognosefaktoren schon genannt wurden, konnte für die Chemotherapie kein signifikant besseres Überleben festgestellt werden (Sigurdsson K, Trope C., 1982, S.321, Trimbos, J, et al., 1991, S.597, Young, R, et al., 1990, S.1021) oder sie wirkte sich sogar eher nachteilig für das Überleben aus (Finn, C, et al., 1992, S.54), wobei diese Ergebnisse aufgrund kleiner Fallzahlen oder ihrer Retrospektive in ihrer Allgemeingültigkeit schwer einzuschätzen waren.

Auch in den darauffolgenden Jahren konnte weder in prospektiven noch retrospektiven Studien der eindeutige Benefit von einer Chemotherapie bei Ovarialkarzinom-Patientinnen in den Frühstadien gezeigt werden (Mizuno, M, et al., 2003, S.29, Trope, C, et al., 2000, S.281).

Bei den fortgeschritteneren Stadien hingegen wurde die systemische Chemotherapie mit unbedingt positivem Effekt auf das Überleben der Patientinnen zur Anwendung empfohlen (NIH Consensus Conference, 1995, S.491).

Auch in unserem Kollektiv konnte der Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie nicht nachgewiesen werden. Dies ist wahrscheinlich durch das unterschiedliche Risikoprofil der Behandlungsgruppe (Hochrisikopatientinnen) und der Nicht-Behandlungsgruppe (Niedrig-Risikopatientinnen) zu erklären.

Im Januar 2003 wurden dann die Ergebnisse von zwei großangelegten prospektiven Studien veröffentlicht (Colombo, N, et al., 2003, S.125, Trimbo, J, et al., 2003, S.113), die zusammen ausgewertet wurden und wichtige Erkenntnisse über die adjuvante Chemotherapie bei den ovariellen Frühkarzinomen lieferten.

ICON I war eine großangelegte Studie mit sehr weit gefaßten Aufnahmekriterien. Sie schloß alle Patientinnen jeglichen Gradings und histologischen Zelltyps mit ein und gab dabei ein ungewöhnliches Einschlusskriterium vor. Jede Patientin, bei der es aus klinischer Sicht fraglich war, ob sie nach der Erstoperation von einer auf Platin basierenden adjuvanten Chemotherapie profitieren könnte, konnte in die Studie aufgenommen werden (Colombo, N, et al., 2003, S.125).

Randomisiert wurde in zwei Gruppen, 240 Patientinnen wurden nach der Operation einer sofortigen auf Platin basierenden Chemotherapie zugeführt, 236 Frauen zählte demgegenüber die Gruppe der Patientinnen, die vorerst nur beobachtet werden sollte, bis eine Indikation für eine Chemotherapie auftreten würde.

Die Ergebnisse zeigten deutlich den Benefit von einer adjuvanten, auf platinhaltigen Präparaten basierenden Chemotherapie.

Es stellte sich sowohl das 5-Jahres-Überleben mit 9% (70% vs. 79%) Unterschied, als auch das rezidivfreie Intervall mit 11% (62% vs.73%) Differenz in dem mit Chemotherapie behandelten Arm als statistisch signifikant höher dar (Colombo, N, et al., 2003, S.128).

In die ebenfalls mit großen Fallzahlen bestückte EORTC-ACTION-Studie konnten alle Patientinnen mit FIGO-Stadium Ia und Ib, Grading II-III, alle mit FIGO-Stadium Ic und IIa und alle Stadien FIGO I-IIa mit Klarzellkarzinom aufgenommen werden (Trimbo, J, et al., 2003, S.114).

Die 448 Patientinnen wurden ebenfalls in zwei Gruppen randomisiert.

224 Patientinnen erhielten eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie, gegenüber 224 Patientinnen, die nach der Primär-Operation einer abwartenden Beobachtung zugeführt wurden.

Der Vergleich der beiden Behandlungsarme erbrachte in dieser Studie für das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied (78% vs. 85%), aber das rezidivfreie Intervall war in der chemotherapeutisch behandelten Gruppe signifikant erhöht (68% vs. 76%).

In der Beobachtungs-Gruppe war ein optimales Tumor-Staging mit signifikantem Vorteil bei Gesamt- und rezidivfreiem Überleben assoziiert, was in der Chemotherapie-Gruppe nicht beobachtet werden konnte (Trimbos, J, et al., 2003, S.113).

Allerdings zeigte sich statistisch eindeutig, daß zwei Drittel der Patientinnen, die nicht optimal gestaged waren, sowohl im Gesamtüberleben als auch beim rezidivfreien Intervall von einer Chemotherapie profitierten, während bei dem Drittel der Patientinnen, die einem optimalen Staging zugeführt wurden, kein Benefit von der adjuvanten Chemotherapie erkennbar war (Trimbos, J, et al., 2003, S.113).

Trotz unterschiedlichem Aufbau und verschiedener Einschlußkriterien zeigten beide Studien deutlich den Benefit einer adjuvanten, auf platinhaltigen Präparaten basierenden Chemotherapie.

In einer Gesamtauswertung stellte sich sowohl das Gesamtüberleben der Patientinnen mit 8% Unterschied, als auch das rezidivfreie Intervall mit 13% Differenz in dem mit Chemotherapie behandelten Arm als statistisch signifikant höher dar (Trimbos, J, et al., 2003, S.113).

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß auch bei den Frühstadien für Patientinnen mit erhöhtem Risiko der Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie gegeben ist (Young, R, 2003, S.94).

Allerdings zeigen auch diese beiden Arbeiten Schwächen und lassen weiterhin einige wichtige Punkte im Unklaren (Young, R, 2003, S.94).

Auch in diesen beiden Ansätzen ist das Erkennen und Herausfiltern derjenigen Patientinnen, bei denen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden könnte, nicht gelungen.

In der ICON I-Studie werden keine Zahlen genannt, die der sogenannten „low-risk“ Gruppe von Patientinnen, also mit gut differenzierten Tumoren im Stadium FIGO Ia und b, einen Gewinn durch die Chemotherapie bescheinigen können.

Die Zahlen der EORTC-ACTION-Studie deuten darauf hin, daß mit einem guten chirurgischen Staging die Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie brauchen, erkannt werden können. Das optimale Tumor-Staging erwies sich in diesen Studien als stabilster Prognosefaktor. Allerdings hatten auch in ihrem eigenen Kollektiv nur ein Drittel der Fälle ein optimales Staging (Trimbos, J, et al., 2003, S.119).

Darüberhinaus gibt es auch weitere Arbeiten, die den Patientinnen mit sehr gutem chirurgischen Staging nur einen sehr mäßigen Vorteil von der adjuvanten Chemotherapie gegenüber anderen Vorgehensweisen zuschreiben konnten (Bolis, G, et al., 1995, S.887, Young, R, 1999, S.357a, Young, R, et al., 1990, S.1021).

Desweiteren wird in der Gesamtauswertung dieser Studien auch dem Unterschied zwischen den einzelnen Chemotherapieschemata nicht Rechnung getragen (Young, R, 2003, S.95).

Und so bleibt auch nach diesen Ergebnissen für weitere Studien die Aufgabe bestehen, die Patientinnen mit ovariellen Frühkarzinom herauszufinden, die nach der Operation keine zusätzlichen Maßnahmen benötigen und mit einer Chemotherapie überbehandelt wären.

Sicherlich können die modernen molekularbiologischen und genetischen Parameter, wie zum Beispiel auch die in diese Arbeit aufgeführten uPA, PAI-1 oder die DNA - Ploidie, noch einiges dazu beitragen, daß es leichter wird, die Patientinnen den verschiedenen Risikogruppen zuzuordnen und sie den wirklich angemessenen und sinnvollen Behandlungsmöglichkeiten zuzuführen.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurde der Krankheitsverlauf von 90 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I untersucht, die zwischen 1982 und 1999 in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München primär behandelt worden waren. Hierbei waren LMP-Karzinome und nichtepitheliale Tumore ausgenommen.

Anhand der erhobenen Daten wurde das Gesamtüberleben der Patientinnen, das operative Staging, sowie die Rezidivrate in Abhängigkeit verschiedener klinischer Parameter, in Abhängigkeit der postoperativen Therapie und in Abhängigkeit tumorbiologischer Faktoren ermittelt, um den Stellenwert der verschiedenen Prognosefaktoren und der postoperativen Behandlung zu analysieren.

1. Das 5-Jahres-Überleben unserer Patientinnen lag, bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten, bei 90%. 12 der Patientinnen entwickelten ein Rezidiv. 8 Frauen, darunter 7 mit Rezidiv, verstarben während des Beobachtungszeitraums.
2. 40 der 90 Patientinnen (44,4%) wurden einem adäquaten Staging mit beidseitiger Adnektomie, Hysterektomie und einer kompletten (paraaortalen und pelvinen) Lymphonodektomie zugeführt.
3. Die Kurven für rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von den klinischen Parametern FIGO-Stadium, histopathologisches Grading, Tumorhistologie, Aszites, Spülzytologie und Alter zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit konnte in diesem Kollektiv keiner der oben genannten Faktoren als prognostisch signifikant bewertet werden.
4. Die Kurven für rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der operativen Behandlung zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Operationsradikalität (einseitige Adnektomie vs. beidseitige Adnektomie) ($p=0,02$). Eine operative Vorgehensweise, die eine beidseitige Adnektomie beinhaltet, bedeutete in unserem Kollektiv also einen statistisch signifikanten Vorteil für rezidivfreies Überleben, wohingegen eine Hysterektomie, Lymphonodektomie oder Omentektomie nicht als prognostisch signifikant bewertet werden konnten.

5. Die Kurven für rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von einer postoperativen Chemotherapie zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. In unserem Kollektiv hatten die Patientinnen, die sich einer Chemotherapie unterzogen (n=79) keinen statistisch signifikanten rezidivfreien Überlebensvorteil.
6. Die Kurven für rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von tumorbiologischen Faktoren zeigten in unserem Kollektiv statistisch signifikante Unterschiede für den uPA-Gehalt des Tumorgewebes ($p=0.02$) und für die Ploidie der Tumorzellen ($p=0.04$). Bei unterschiedlichem PAI-1-Gehalte des Tumorgewebes konnte kein statistisch signifikanter Unterschied für das rezidivfreie Überleben der Patientinnen erkannt werden.

Bis auf die Operationsradikalität, die schon lange als wichtiger prognostischer Faktor in der Behandlung des Ovarialkarzinoms bekannt ist, konnte in diesem Kollektiv also keiner der herkömmlichen klinischen oder therapeutischen Parameter als statistisch signifikanter Prognosefaktor, und damit als geeignetes Kriterium zur Einteilung der Patientinnen in sogenannte „low-risk“ und „high-risk“ Fälle, erkannt werden.

In unserem Kollektiv zeigte sich, daß die Patientinnen mit einem niedrigen uPA-Gehalt des Tumorgewebes und die Frauen, deren Tumorzellen einen diploiden Chromosomensatz hatten, einen deutlichen Vorteil für ein rezidivfreies Überleben hatten.

Die tumorbiologischen Faktoren, wie zum Beispiel die hier genannten Parameter uPA, PAI-I und die DNA - Ploidie, können sicherlich in Zukunft einen wertvollen Beitrag zur Prognoseeinschätzung und damit auch zur Identifizierung der Patientinnen, die von einer adjuvanten Chemotherapie wirklich profitieren, leisten.

7. Literaturverzeichnis

- Alberts, D., Canetta, R. and Mason-Liddil, N.: Carboplatin in the First-Line Chemotherapy of Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 17 (1990) 54-60
- Andreasen, P., Kjoller, L., Christensen, L. and Duffy, M.: The Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Cancer Metastasis: A Review. *Int J Cancer* 72 (1997) 1-22
- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Ed) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut. *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten Und Trends (3. Erweiterte, Aktualisierte Ausgabe)*. (2002)
- Berek, J. and Hacker, N.: *Practical Gynecologic Oncology. Epithelial Ovarian Cancer*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2000), third, 457-522
- Björkholm, E., Petersson, F., Einhorn, N., Krets, I., Nilsson, B. and Tjernberg, B.: Longterm Follow-up and Prognostic Factors in Ovarian Carcinoma: The Radiumhemmet Series, 1958-1973. *Acta Radiologica* 1982; 21 (1982) 413-419
- Bolis, G., Colombo, N., Pecorelli, S., Torri, V., Marsoni, S., Bonazzi, C. and Chiari, S., Favalli, G., Mangili, G., Presti, M., Zanaboni, F. and Mangioni, C.: Adjuvant Treatment for Early Epithelial Ovarian Cancer: Results of Two Randomized Trials Comparing Cisplatin to No Further Treatment or Chronic Phosphate (32p). *Ann Oncol* 9 (1995) 887-893
- Bolis, G., Marsoni, S., Chiari, S., Colombo, N. and Franchi, N.: Cooperative Randomized Clinical Trial for Stage I Ovarian Carcinoma. In: Pf Conte, R Rosco, N Ragni, Jb Vermoken, Eds. *Multimodal Treatment of Ovarian Cancer*. New York: Raven Press (1989) 81-86
- Colombo, N., Guthrie, D., Chiari, S., Parmar, M., Qian, W., Swart, A., Torri, V., Williams, C., Lissoni, A. and Bonazzi, C.: International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy in Women with Early-Stage Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 125-132

- Colombo, N., Maggioni, A., Bocciolone, L., Rota, S., Cantu, MG. and Mangioni, C.: Multimodality Therapy of Early-Stage (Figo I-II) Ovarian Cancer: Review of Surgical Management and Postoperative Adjuvant Treatment. *Int J Gynecol Cancer* 6 (1996) 113-117
- De Priest, P., Varner, J., Powell, J., Fried, A., Puls, L., Higgins, R., Shenson, D., Kryscio, R., Hunter, E. Andrews, SJ. and van Naggel, JR.: The Efficacy of a Sonographic Morphologic Index in Identifying Ovarian Cancer: A Multi-Institutional Investigation. *Gynecol Oncol* 55 (1994) 174
- Dembo, A., Bush, R. and De, B. G.: Therapy and Stage I Ovarian Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 141 (1981) 231-233
- Dembo, A., Davy, M., Stenwig, A., Berle, E., Bush, R. and Kjorstad, K.: Prognostic Factors in Patients with Stage I Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 75 (1990) 263-273
- Dietl, J.: Aktuelle Aspekte des Ovarialkarzinoms. *Geburtsh. u. Frauenheilkunde* 56 (1996) 331-343
- DuBois, A., Lück, H. J., Meier, W., Adams, H. P., Möbus, V., Costa, S., Bauknecht, T., Richter, B., Warm, M., Schröder, W., Olbricht, S., Nitz, U., Jackisch, C., Emons, G., Wagner, U., Kuhn, W. and Pfisterer, J.: A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 1320-1330
- DuBois, A., Weber, B., Pfisterer, J., Groupil, A., Wagner, U., Barats, J., Olbricht, S., Mousseau, M., Nitz, U. and Meden, H.: Epirubicin/Paclitaxel/Carboplatin (Tec) Vs. Paclitaxel/Carboplatin (Tc), in the First Line Treatment of Ovarian Cancer Figo Stages IIb-IV. Interim Results of an Ago-Gineco Intergroup Phase III Trial. *Proc Asco* 20. (2001) 805
- Favalli, G., Odicino, F., Torri, V. and Pecorelli, S.: Early Stage Ovarian Cancer: The Italian Contribution to Clinical Research. An Update. *Int J Gynecol Cancer* 11 Suppl 1 (2001) 12-19

- Finn, C., Luesley, D., Buxton, E., Blackledge, G., Kelly, K., Dunn, J. and Wilson, S.: Is Stage I Epithelial Ovarian Cancer Overtreated Both Surgically and Systemically? Results of a Five-Year Cancer Registry Review. *Br J Obstet Gynaecol* 99 (1992) 54-58
- Friedlander, M., Russell, P., Taylor, I., Hedley, D. and Tattersall, M.: Flow Cytometric Analysis of Cellular DNA Content as an Adjunct to the Diagnosis of Ovarian Tumours of Borderline Malignancy. *Pathology* 16 (1984) 301-306
- Greene, M., Boice, J., Greer, B., Blessing, J. and Dembo, A.: Acute Nonlymphocytic Leukemia after Therapy with Alkylating Agents for Ovarian Cancer: A Study of Five Randomized Clinical Trials. *N Engl J Med* 307 (1982) 1416-1421
- Griffiths, C.: Surgical Resection of Tumor Bulk in the Primary Treatment of Ovarian Carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 42 (1975) 101-104
- Griffiths, C., Parker, L. and Fuller, A.: Role of Cytoreductive Surgical Treatment in the Management of Advanced Ovarian Cancer. *Cancer Treat Rep* 63 (1979) 235-240
- Hacker, N., Berek, J., Lagasse, L., Nieberg, R. and Elashoff, R.: Primary Cytoreductive Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 61 (1983) 413-420
- Hoskins, W.: The Influence of Cytoreductive Surgery on Progression-Free Interval and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 3 (1989) 59-71
- Hoskins, W.: Primary Cytoreduction. In Markman, M., W.J. Hoskins (Eds.): *Cancer of the Ovary*. Raven Press, New York (1993) 163-173
- Hoskins, W., Bundy, B., Thigpen, J. and Omura, G.: The Influence of Cytoreductive Surgery on Recurrence-Free Interval and Survival in Small-Volume Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 47 (1992) 159-166
- International Federation of Gynecology and Obstetrics: Changes in Definitions of Clinical Staging for Carcinoma of the Cervix and Ovary. *AM J Obstet Gynecol* 156 (1986) 263-264

- Jänicke, F., Holscher, M., Kuhn, W., von, H. R., Pache, L., Siewert, J. and Graeff, H.: Radical Surgical Procedure Improves Survival Time in Patients with Recurrent Ovarian Cancer. *Cancer* 70 (1992) 2129-2136
- Kaern, J., Trope, C., Kristensen, G., Abeler, V. and Pettersen, E.: DNA Ploidy; the Most Important Prognostic Factor in Patients with Borderline Tumors of the Ovary [Record Supplied by Publisher]. *Int J Gynecol Cancer* 3 (1993) 349-358
- Kallioniemi, O., Punnonen, R., Mattila, J., Lehtinen, M. and Koivula, T.: Prognostic Significance of DNA Index, Multiploidy, and S-Phase Fraction in Ovarian Cancer. *Cancer* 61 (1988) 334-339
- Kaplan, E. L. and Meier, P.: Nonparametrics Estimation from Incomplete Observations. *J.Am.Stat.Assoc.*53 (1958) 457-481
- Klaassen, D., Shelley, W., Starreveld, A., Kirk, M., Boyes, D., Gerulath, A., Levitt, M., Fraser, R., Carmichael, J. and Methot, Y.: Early Stage Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial Comparing Whole Abdominal Radiotherapy, Melphalan, and Intraperitoneal Chromic Phosphate: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Report. *J Clin Oncol* 6 (1988) 1254-1263
- Kuhn, W.: S1-Leitlinien Ovarialkarzinom. In: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Organkommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie. www.ago-ovar.de/leitlinie (2002)
- Kuhn, W., Jänicke, F., Pache, L., Holscher, M., Schattenmann, G., Schmalfeldt, B., Anderl, H., Schule, G., Dettmar, P., Siewert, J. and Graeff, H.: Developments in the Therapy of Advanced Figo III Ovarian Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 53 (1993) 293-302
- Kuhn, W., Pache, L., Schmalfeldt, B., Dettmar, P., Schmitt, M., Janicke, F. and Graeff, H.: Urokinase (Upa) and Pai-1 Predict Survival in Advanced Ovarian Cancer Patients (Figo III) after Radical Surgery and Platinum-Based Chemotherapy. *Gynecol Oncol* 55 (1994) 401-409

- Kuhn, W., Schmalfeldt, B., Reuning, U., Pache, L., Berger, U., Ulm, K., Harbeck, N., Spathé, K., Dettmar, P., Hofler, H., Janicke, F., Schmitt, M. and Graeff, H.: Prognostic Significance of Urokinase (Upa) and Its Inhibitor Pai-1 for Survival in Advanced Ovarian Carcinoma Stage Figo IIIc. *Br J Cancer* 79 (1999) 1746-1751
- Makar, A., Baekelandt, M., Trope, C. and Kristensen, G.: The Prognostic Significance of Residual Disease, Figo Substage, Tumor Histology, and Grade in Patients with Figo Stage III Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 56 (1995) 175-180
- Malkasian, G., Decker, D. and Webb, M.: Histology of Epithelial Tumors of the Ovary: Clinical Usefulness and Prognostic Significance of the Histologic Classification and Grading. *Semin Oncol* 2 (1975) 191-201
- McGuire, W., Hoskins, W., Brady, M., Kucera, P., Partridge, E., Look, K., Clarke-Pearson, D. and Davidson, M.: Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 334 (1996) 1-6
- Meerpohl, H. G., Schröder, W. and Olbricht, S.: Epitheliale Ovarialkarzinome: Therapie der Frühstadien. *Der Gynäkologe* (2001) 1041-1049
- Mizuno, M., Kikkawa, F., Shibata, K., Kajiyama, H., Suzuki, T., Ino, K., Kawai, M. and Mizutani, S.: Long-Term Prognosis of Stage I Ovarian Carcinoma. Prognostic Importance of Intraoperative Rupture. *Oncology* 65 (2003) 29-36
- Monga, M., Carmichael, J., Shelley, W., Kirk, M., Krepart, G., Jeffrey, J. and Pater, J.: Surgery without Adjuvant Chemotherapy for Early Epithelial Ovarian Carcinoma after Comprehensive Surgical Staging. *Gynecol Oncol* 43 (1991) 195-197
- Munoz, K., Harlan, L. and Trimble, E.: Patterns of Care for Women with Ovarian Cancer in the United States. *J Clin Oncol* 15 (1997) 3408-3415
- NIH Consensus Conference. Ovarian Cancer. Screening, Treatment, and Follow-Up. Nih Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273 (1995) 491-497

- Piver, M., Lele, S., Marchetti, D., Baker, T., Tsukada, Y. and Emrich, L.: The Impact of Aggressive Debulking Surgery and Cisplatin-Based Chemotherapy on Progression-Free Survival in Stage III and IV Ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol* 6 (1988) 983-989
- Redman, J., Petroni, G., Saigo, P., Geller, N. and Hakes, T.: Prognostic Factors in Advanced Ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol* 4 (1986) 515-523
- Sainz, d. I. C. R., Goff, B., Fuller, A., Nikrui, N., Eichhorn, J. and Rice, L.: Prognostic Importance of Intraoperative Rupture of Malignant Ovarian Epithelial Neoplasms. *Obstet Gynecol* 84 (1994) 1-7
- Scarabelli, C., Gallo, A., Franceschi, S., Campagnutta, E., De, G., Giorda, G., Visentin, M. and Carbone, A.: Primary Cytoreductive Surgery with Rectosigmoid Colon Resection for Patients with Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Cancer* 88 (2000) 389-397
- Schmalfeldt, B., Kuhn, W., Harbeck, N., Späthe, K., Dettmar, P., Berger, U., Schmitt, M. and Graeff, H.: Invasions- Und Proliferationsfaktoren Bei Lmp-Tumoren Des Ovars: Mögliche Konsequenzen Für Die Klinik. *Geburtsh. u. Frauenheilkunde* 59 (1999) 507-511
- Schmitt, M., Harbeck, N., Thomssen, C., Wilhelm, O., Magdolen, V., Reuning, U., Ulm, K., Hofler, H., Janicke, F. and Graeff, H.: Clinical Impact of the Plasminogen Activation System in Tumor Invasion and Metastasis: Prognostic Relevance and Target for Therapy. *Thromb Haemost* 78 (1997) 285-296
- Sell, A., Bertelsen, K., Andersen, J., Stroyer, I. and Panduro, J.: Randomized Study of Whole-Abdomen Irradiation Versus Pelvic Irradiation Plus Cyclophosphamide in Treatment of Early Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 37 (1990) 367-373
- Sigurdsson, K, Johnsson, JE. and Trope, C.: Carcinoma of the Ovary, Stages I and II. A Prospective Randomized Study of the Effects of Postoperative Chemotherapy and Radiotherapy. *Ann Chir Gynaecol* 71 (1982) 321-329

- Sjovall, K., Nilsson, B. and Einhorn, N.: Different Types of Rupture of the Tumor Capsule and the Impact on Survival in Early Ovarian Carcinoma [Record Supplied by Publisher]. *Int J Gynecol Cancer* 4 (1994) 333-336
- Smith, J., Rutledge, F. and Delclos, L.: Postoperative Treatment of Early Cancer of the Ovary: A Random Trial between Postoperative Irradiation and Chemotherapy. *Natl Cancer Inst Monogr* 42 (1975) 149-153
- Sorbe, B., Frankendal, B. and Veress, B.: Importance of Histologic Grading in the Prognosis of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Obstet Gynecol* 59 (1982) 576-582
- Taylor, A., Bourne, T., Campbell, S., Okokon, E., Dew, T. and Collins, W.: Results from an Ultrasound-Based Familial Ovarian Cancer Screening Clinic: A 10-Year Observational Study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21 (2003) 378-385
- ten Bokkel, H. W., van, d. B. M., van, O. A., Neijt, J., George, M., Guastalla, J., Veenhof, C., Rotmensz, N., Dalesio, O. and Vermorken, J.: Carboplatin in Combination Therapy for Ovarian Cancer. *Cancer Treat Rev* 15 Suppl B (1988) 9-15
- Thigpen, J., Blessing, J., Vance, R. and Lambuth, B.: Chemotherapy in Ovarian Carcinoma: Present Role and Future Prospects. *Semin Oncol* 16 (1989) 58-65
- Trimbos, J., Parmar, M., Vergote, I., Guthrie, D., Bolis, G., Colombo, N., Vermorken, J., Torri, V., Mangioni, C., Pecorelli, S., Lissoni, A. and Swart, A.: International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early-Stage Ovarian Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 105-112
- Trimbos, J., Schueler, J., van, d. B. M., Hermans, J., van, L. M., Heintz, A. and Fleuren, G.: Watch and Wait after Careful Surgical Treatment and Staging in Well-Differentiated Early Ovarian Cancer. *Cancer* 67 (1991) 597-602
- Trimbos, J., Schueler, J., van, L. M., Hermans, J. and Fleuren, G.: Reasons for Incomplete Surgical Staging in Early Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol* 37 (1990) 374-377

- Trimbos, J., Vergote, I., Bolis, G., Vermorken, J., Mangioni, C., Madronal, C., Franchi, M., Tateo, S., Zanetta, G., Scarfone, G., Giurgea, L., Timmers, P., Coens, C. and Pecorelli, S.: Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 113-125
- Trope, C., Kaern, J., Hogberg, T., Abeler, V., Hagen, B., Kristensen, G., Onsrud, M., Pettersen, E., Rosenberg, P., Sandvei, R., Sundfor, K. and Vergote, I.: Randomized Study on Adjuvant Chemotherapy in Stage I High-Risk Ovarian Cancer with Evaluation of DNA-Ploidy as Prognostic Instrument. *Ann Oncol* 11 (2000) 281-288
- Tumorzentrum, München. Maligne Ovarialtumoren, Empfehlungen Zur Diagnostik, Therapie Und Nachsorge. Hrsg. Tumorzentrum München 7. Auflage 2004 (2004)
- Vergote, I., Vergote-De, V. L., Abeler, V., Aas, M., Lindegaard, M., Kjorstad, K. and Trope, C.: Randomized Trial Comparing Cisplatin with Radioactive Phosphorus or Whole-Abdomen Irradiation as Adjuvant Treatment of Ovarian Cancer. *Cancer* 69 (1992) 741-749
- Weiner, Z., Thaler, D., Beck, D., Rottem, S., Deutsch, M. and Brandes, JM.: Differentiating Malignant from Benign Ovarian Tumors with Transvaginal Color Flow Imaging. *Obstet Gynecol.* 79 (1992) 159
- Young, R.: Early-Stage Ovarian Cancer: To Treat or Not to Treat. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 94-95
- Young, R.: Initial Therapy for Early Ovarian Carcinoma. *Cancer* 60 (1987) 2042-2049
- Young, R.: Randomized Clinical Trial of Adjuvant Treatment of Woman with Early (Figo I-IIa High Risk) Ovarian Cancer. *Proc ASCO* 18 (1999) 357a
- Young, R.: A Strategy for Effective Management for Early Ovarian Cancer. In: Jones Se, Salmon Se, Eds. *Adjuvant Therapy of Cancer, Vol.2*. New York: Grune and Stratton, 1979; (1979) 467-474

Young, R., Walton, L., Decker, D., Major, F., Honesley, M. and Ellenberg, S.: Early Stage Ovarian Cancer: Preliminary Results of Randomized Trials after Comprehensive Initial Staging. Proc Am Soc Clin Oncol 2 (1983) 148

Young, R., Walton, L., Ellenberg, S., Homesley, H., Wilbanks, G., Decker, D., Miller, A., Park, R. and Major, F.: Adjuvant Therapy in Stage I and Stage II Epithelial Ovarian Cancer. Results of Two Prospective Randomized Trials. N Engl J Med 322 (1990) 1021-1027

Zeimet, A., Guadagni, F., Marth, C., Müller-Holzner, E., Huter, O., Daxenbichler, G. and Daput, O.: Stellenwert des Tumormarkers Tag-72 (Ca72-4) bei der Primärdiagnostik des Ovarialkarzinoms. Geburtsh. u. Frauen-heilkunde 55 (1995) 195

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen:

		Seite
1	Daten der 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I (Stadium, Histologie, Grading, Aszites, Spülzytologie, Alter)	7
2	Operative Daten der 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I	8
3	Daten zur postoperativen Behandlung der 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I	9

Abbildungen:

	Seite
1	14
<p>Überlebenskurve von Patientinnen (n=90) mit der Diagnose Ovarialkarzinom FIGO I</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 51 Monate. 8 Patientinnen verstarben. Bei 12 der Patientinnen trat ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms auf (13%). In diesem Kollektiv ist das 5 - Jahresüberleben 90%.</p>	
2	15
<p>Staging der Patientinnen (n= 90) mit der Diagnose Ovarialkarzinom FIGO I im Vergleich mit den Zahlen aus der EORTC - Studie. 40 der 90 Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO 1 wurden einem optimalen Staging zugeführt (44,4%). In der EORTC - Studie waren es vergleichsweise 151 von 440 Patientinnen die ein adäquates Staging erhielten (33,7%).</p>	
3	16
<p>Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom FIGO - Stadium</p> <p>Bei den rezidivfreien Überlebenszeiten der Patientinnen mit FIGO - Stadium Ia oder Ib ist gegenüber dem Überleben der Patientinnen mit FIGO - Stadium Ic kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,49$).</p>	
4	17
<p>Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading</p> <p>Die rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit histopathologischen Grading G1 ist gegenüber der der Patientinnen mit histopathologischen Grading G2 oder G3 nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,13$).</p>	
5	18
<p>Rezidivfreies Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp</p> <p>Bei dem Vergleich des rezidivfreien Überlebens der Patientinnen mit histologischen Subtyp „nicht klarzelliger“ Tumor, zeigt sich gegenüber den Patientinnen mit histologischen Subtyp klarzelliger Tumor kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,83$).</p>	

	Seite
6	19
<p>Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Aszites</p> <p>Der Unterschied zwischen der rezidivfreien Überlebenszeit der Patientinnen ohne Aszitesbefund und der Patientinnen mit Aszitesbefund ist statistisch nicht signifikant ($p=0,13$).</p>	
7	20
<p>Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom Nachweis von Tumorzellen in der Spülzytologie</p> <p>Die rezidivfreie Überlebenszeit bei den Patientinnen mit positivem Untersuchungsergebnis (=Nachweis von Tumorzellen in der Spülzytologie) zeigt gegenüber dem rezidivfreien Überleben von den Patientinnen mit negativem Befund (=kein Tumorzellnachweis in der Spülzytologie) keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,07$).</p>	
8	21
<p>Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit des Alters</p> <p>Bei dem Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit der Patientinnen im Alter von 60 oder weniger Jahren gegenüber der rezidivfreien Überlebenszeit bei den über 60-jährigen Patientinnen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p=0,81$).</p>	
9	23
<p>Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit des Organerhaltes bei der Primär – Operation</p> <p>Die 5 – Jahres Überlebensrate der Patientinnen, die nicht organerhaltend (Hysterektomie + Adnektomie beidseits) operiert wurden, beträgt 85% gegenüber einer 5 – Jahres Überlebensrate von 67% bei den Patientinnen, die sich einer organerhaltenden OP (einseitige Adnektomie) unterzogen.</p> <p>Das Ergebnis zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,02$).</p>	

		Seite
10	Rezidive in Abhängigkeit einer Omentektomie bei der Primär-Operation von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I Die Rezidivrate der Patientinnen, die sich bei der Primär-Operation einer Omentektomie unterzogen, unterscheidet sich nicht signifikant von der Anzahl der Patientinnen, die bei belassenem Omentum in der Primär-Operation einen rezidivierenden Tumor aufwiesen.	24
11	Rezidive in Abhängigkeit der Lymphonodektomie bei der Primär-Operation von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I Die Patientinnen, die sich bei der Primär-Operation einer für ein komplettes Staging adäquaten Lymphonodektomie unterzogen, weisen keine statistisch signifikant unterschiedliche Rezidivrate gegenüber den Patientinnen, die zurückhaltender oder gar nicht lymphonodektomiert wurden, auf.	25
12	Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie Die rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen, die eine Chemotherapie nach der Primär-Operation erhielten, ist gegenüber dem rezidivfreien Überleben der Patientinnen, bei denen keine Chemotherapie gegeben wurde, nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,41$).	27
13	Kurven der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit von der Art der postoperativen Therapie Beim Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeiten der Patientinnen, die entweder Paclitaxel oder Platinderivate oder keine Chemotherapeutika erhielten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,97$).	28

	Seite	
14	<p>Kurve der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom uPA-Gehalt des Tumorgewebes</p> <p>Das rezidivfreie Überleben der Patientinnen, deren Tumorgewebe einen niedrigen ($\leq 2,0$ ng/mg Protein) uPA-Gehalt aufweist, unterscheidet sich signifikant vom rezidivfreien Überleben der Patientinnen, deren Tumorgewebe einen uPA-Gehalt von mehr als 2,0 ng/mg Protein aufweist (92% 5-Jahres-Überleben vs. 50%) ($p=0,02$).</p>	30
15	<p>Kurve der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit vom PAI-I-Gehalt des Tumorgewebes</p> <p>Das rezidivfreie Überleben der Patientinnen, deren Tumorgewebe einen niedrigen ($\leq 27,5$ ng/mg Protein) PAI-I-Gehalt aufweist, unterscheidet sich nicht signifikant vom rezidivfreien Überleben der Patientinnen mit höherem ($> 27,5$ ng/mg Protein) PAI-I-Gehalt des Tumorgewebes.</p>	31
16	<p>Kurve der rezidivfreien Überlebenszeiten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO I in Abhängigkeit von der Ploidie der Tumorzellen</p> <p>Das rezidivfreie Überleben der Patientinnen, deren Tumorzellen einen diploiden Chromosomensatz aufweisen (5-Jahres-Überleben 100%), ist signifikant höher als das rezidivfreie Überleben der Patientinnen, deren Tumorzellen eine Aneuploidie aufweisen (5-Jahres-Überleben 54%) ($p=0,04$).</p>	32

9. Anhang

9.1 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms:

<u>TNM</u>	<u>FIGO</u>	<u>Befundsituation</u>
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	Ia	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
T1b	Ib	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
T1c	Ic	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
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 bei Peritonealspülung
T3	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit histologisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
und/ oder N1		
T3a	IIIa	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIb	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung ≤ 2cm
T3c	IIIc	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
und/ oder N1		
M1	IV	Fernmetastasen
NX	-	(ausgeschl. Peritonealmetastasen) regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	-	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	-	regionäre Lymphknotenmetastasen

9.2 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Univ.-Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt, die mein Interesse für die Thematik dieser Dissertation weckte und meine Arbeit stets mit größtem Verständnis für meine Situation begleitet und einer schier unendlichen Geduld unterstützt hat.

Ich danke Anette Wölfel-Hofmann für ihre kompetente Unterstützung im Wissenschaftssekretariat, ohne die ich die EDV- Bearbeitung des Datenmaterials nicht gemeistert hätte, und für ihr stets offenes Ohr für alle Probleme.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei meinem Lebensgefährten Stefan Hofer für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts und mit ihm bei meinen Kindern und meiner ganzen Familie dafür, daß sie mir während dieser Zeit so viel Geduld und Ermutigungen entgegenbrachten.