

1. Einleitung

1.1 Das Ovarialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom stellt die häufigste relative Todesursache durch ein Malignom bei der Frau dar mit einem Anteil von 5,4% aller durch ein Malignom bedingten Neuerkrankungen (Landis et al. 1999, Pecorelli et al. 2002). In West- und Nordeuropa ist das Ovarialkarzinom das dritthäufigste Karzinom des weiblichen Genitaltraktes (15%) und liegt an 5. Stelle in der Rangfolge der Neuerkrankungen der Frau, nach dem Mammakarzinom, dem Kolorektalkarzinom, dem Bronchialkarzinom und dem Magenkarzinom ein (Cancer Facts & Figures 2000, American Cancer Society). 20% aller Ovarialtumore sind primär maligne. Mit 70 bis 90% sind die epithelialen Ovarialkarzinome die bedeutsamste Gruppe unter den Malignomen des Ovars. Der Altersgipfel liegt bei 60 Jahren. Bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms wird der "ständigen Ovulation" besondere Bedeutung zugemessen: Nach der Theorie von Cramer und Welch (1982, 1983) stellt die Bildung von Einschlusszysten durch Einstülpung des Oberflächenepithels im Ovarialstroma den ersten Schritt zur Malignomentwicklung dar. Der zweite Schritt ist die direkte oder indirekte Stimulierung des eingeschlossenen Epithels durch Gonadotropine und extra- oder intraglanduläre Östrogene, die zur Differenzierung, Proliferation und gelegentlich malignen Transformation führen. Das auslösende Agent ist nach wie vor unbekannt (Kvale 1989, Henderson 1982, Casagrande 1979, Fathalla 1971). Das Risiko für ein Ovarialkarzinom steigt ab dem 40. Lebensjahr signifikant an (Cancer Facts & Figures 2000, American Cancer Society). 70000 Frauen mit Ovarialkarzinom sterben pro Jahr in Deutschland (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister 2002). Für die hohe Mortalitätsrate ist ein ungünstiger Verlauf dieser Karzinogenese verantwortlich. Gründe sind die Abwesenheit von Symptomen im Frühstadium, das Fehlen von diagnostizierbaren Läsionen des Ovariepithels und der Mangel an spezifischen und sensitiven Screeningverfahren. Mehr als 75% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom werden im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (Nahhas et al. 1997).

Multiple Graviditäten, orale Kontrazeptiva, späte Menarche und frühe Menopause werden als protektive Faktoren angesehen (Wu 1988). Vermehrt gefährdet durch familiäre Belastung sind vor allem Töchter und Schwestern von Frauen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt waren (Lynch 1986, 1990).

Es zeigen sich beträchtliche Unterschiede zwischen einzelnen Ländern und Kontinenten. Hohe Inzidenzraten finden sich in hochentwickelten Industriestaaten Skandinaviens, Westeuropas und den USA. Japan bildet mit nur 3-6% Neuerkrankungen pro Jahr unter den Industriestaaten eine Ausnahme (Heintz et al. 1985). Der Anstieg der Inzidenzrate von Ovarialkarzinomen bei im Ausland lebenden Japanerinnen und Chinesinnen, muss an umwelt- und ernährungsbedingte Risikofaktoren denken lassen. Verschiedene Untersuchungen weisen auf eine Korrelation zu höherem Fleisch- und Fettkonsum hin (Cramer 1984). Auch chemische Karzinogene, wie Spermizide, kosmetischer Talkum oder andere in die Vagina eingebrachte Chemikalien werden als Risikofaktoren beschrieben. Eine positive Korrelation zum Korpus- und Mammakarzinom wird beschrieben, ebenso wie Kolon- und Rektumkarzinome häufiger mit Ovarialkarzinomen vergesellschaftet zu sein scheinen (Lynch 1990). 90% der Ovarialkarzinome sind sporadische Erkrankungen, ohne nachweisbaren autosomal-dominanten Erbgang. In diesen Tumoren werden am häufigsten somatische Mutationen in verschiedenen Genen (Allelverlust der p53-Tumorsuppressor-Gene, Aktivierung der Erb-B2-Onkogene/HER-2-neu) gefunden (Runnebaum et al. 1998). Das hereditäre Ovarialkarzinom (5%) tritt in 75 % im Rahmen des „Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom“ mit Keimmutationen in den Genen BRCA-1 (hohe Penetranz, auf dem Chromosom 17q lokalisiert), oder BRCA-2 (niedrige Penetranz, auf dem Chromosom 13q) auf (Boyd et al. 1997).

Patientinnen mit einer DNA-Mutation der Reparaturgene (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2) in dem Lynch II Syndrom (hereditäres nonpolypöses kolorektales Karzinom/HNPCC) haben ein 3,5 fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinom (Watson and Lynch 1993).

1.1.2 Histologische Klassifikation des Ovarialkarzinom

Bei den Ovarialtumoren werden verschiedene histogenetische Typen unterschieden, die entsprechend ihrem Ursprungsgewebe in epitheliale Tumore (epitheliales Zöliom), Keimstrang-/Keimdrüsen-Stromatumore (gonadales Stroma), Keimzelltumore (Keimzellen), unspezifische Bindegewebstumore und metastatische Malignome eingeteilt werden. Die epithelialen Tumore nehmen mit ca. 65-75% den grössten Anteil aller Ovarialtumore ein.

Das Ovarialkarzinom ist mit über 90% der häufigste aller malignen Tumore des Ovars. Unter den Ovarialkarzinomen werden verschiedene histologische Subtypen unterschieden. Etwa die Hälfte aller Ovarialkarzinome sind serös-papilläre Zystadenokarzinome (40-53%). Die muzinösen Zystadenokarzinome (7-15%) und endometrioiden Adenokarzinome (15-22%) machen jeweils etwa 15% aller Ovarialkarzinome aus. Seltenerer Formen sind die Klarzellkarzinome (4-10%), malignen Brenner-Tumore (1%), gemischt serös-muzinöse bzw. muzinös-endometrioide Adenokarzinome (2%) und undifferenzierte/unklassifizierte Karzinome (5-17%) (Schmidt-Matthiesen, 2000).

Weiterhin werden die Ovarialkarzinome nach dem Differenzierungsgrad des Tumors in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: Grading I: gut differenziert, Grading II: mässig differenziert und Grading III: schlecht bis undifferenziert.

Bei den „Low-malignant-potential“- (LMP)-Tumoren oder Borderline-Tumoren des Ovars, die einen Anteil von 10 bis 15% an allen malignen Ovarialtumoren haben, weisen die Zellen alle Kriterien der Malignität auf, das invasive Wachstum jedoch fehlt. Im Gegensatz zu in-situ Karzinomen werden die Borderline-Tumoren des Ovars als eigenständige Tumorentität und nicht als Präkanzerose angesehen. Ein Übergang in invasive Karzinome ist nicht obligat. Die grösste klinische Bedeutung haben die serösen und muzinösen Borderline-Tumoren aufgrund ihrer Häufigkeit und ihrer potentiellen Malignität. Insgesamt ist die Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 70-90% sehr gut (Sehouli, 2003).

Tabelle 1: WHO–Klassifikation: histogenetische Gruppen der malignen Ovarialtumoren (Talerman 1992).

EINTEILUNG DER OVARIALTUMOREN
<p>1. Oberflächenepithel-Stroma-Tumore</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Seröse b. Muzinöse c. Endometrioide d. Klarzellige (mesophrenoid) e. Brenner (Übergangszelltumoren) f. Gemischt epithelial g. Undifferenzierte Karzinome h. Andere (Plattenepitheltumoren)
<p>2. Keimstrang-Keimdrüsenstroma Tumoren</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Thekome b. Granulosazelltumore c. Androblastome/Sertoli- Leydigzell-Tumoren d. Gynandroblastome e. Lipidzelltumoren f. Andere
<p>3. Keimzelltumoren</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Dysgerminom b. Embryonales Karzinom c. Polyembryom d. Dottersacktumor e. Chorionkarzinom f. Teratome g. gemischte Tumoren aus a-f
<p>4. Kombinierte Keimzell- und Keimstrang-Keimdrüsenstroma Tumoren</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Gonadoblastom b. unklassifiziert
<p>5. Kombinierte Tumoren aus 1-4</p>
<p>6. Mesenchymale Tumoren ohne Ovarspezifität</p>
<p>7. Tumoren des blutbildenden und lymphatischen Gewebes</p>
<p>8. Unklassifizierte Tumoren</p>
<p>9. Metastatische Tumoren</p>
<p>10. Tumorartige Läsionen</p>

1.1.3 Tumorausbreitungsart und Stadieneinleitung

Die Ausbreitung von Ovarialkarzinomen erfolgt in erster Linie intraabdominell und lymphogen in die regionären Lymphknoten. Bei der intraabdominellen Metastasierung wird unterschieden zwischen dem Befall der Serosa des kleinen Beckens (Stadium II) und der Ausbreitung jenseits des kleinen Beckens (Stadium III). Im Stadium III können neben Darmschlingen auch das Zwerchfell, die Milz, die Leber und die parakolischen Räume befallen sein.

Die lymphogene Ausbreitung erfolgt über zwei Wege: über das Ligamentum infundibulopelvicum zu den retroperitonealen (paraaortalen) Lymphknoten entlang der Aorta und Vena cava und über das Ligamentum latum und die Parametrien zur Beckenwand mit Befall der iliakalen, hypogastrischen und obturatorischen (pelvinen) Lymphknoten (Schmidt-Matthiesen, 2000). In einer retrospektiven Studie von Sakurai wiesen 17% (24/141) aller Patientinnen mit T1-Ovarialkarzinomen Lymphknotenmetastasen auf. Hierbei stellten die über der A. mesenterica superior gelegenen, paraaortalen Lymphknoten die erste befallene Lymphknotenetage dar (Sakurai et al. 2002). Im Stadium III ist mit einer Häufigkeit von 70% mit pelvinen Lymphknotenmetastasen zu rechnen. Daneben können bei Darmbefall auch die regionären Lymphknoten des Darmes metastatisch befallen sein. Fernmetastasen (Stadium IV) finden sich hauptsächlich in den Lungen und der Leber, seltener im Knochen und Gehirn (Schmidt-Matthiesen, 2000).

Die FIGO Stadieneinteilung (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) und die TNM Klassifikation basieren auf klinisch-präoperativen, intraoperativ makroskopischen sowie histologisch und zytopathologischen Befunden.

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

TNM-KLINISCHE KLASSIFIKATION DES OVARIALKARZINOMS (FIGO- UND UICC 1997)		
T-Primärtumor		
TNM-Kategorien	FIGO-Stadien	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor

T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche der beiden Ovarien; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen ausserhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIA	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIB	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, grösste Ausdehnung 2 cm oder weniger
T3c und/oder N1	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)
Anmerkung: Metastasen an der Leberkapsel entsprechen T3/Stadium III, Leberparenchymmetastasen M1/Stadium IV. Um einen Pleuraerguss als M1/Stadium IV zu klassifizieren, muss ein positiver zytologischer Befund vorliegen.		
N-Regionäre Lymphknoten		
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen
M-Fernmetastasen		
MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen

pTNM-Pathologische Klassifikation		
Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.		
pN0		Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 10 oder mehr Lymphknoten

1.1.4 Symptomatik und Diagnostik

Frühsymptome sind selten zu beobachten. Gelegentlich werden Zyklusanomalien jüngerer Frauen und postmenopausale Blutungsstörungen älterer Frauen beobachtet. Manchmal können auch Miktionsprobleme das erste Symptom eines Ovarialtumors darstellen. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien sind abdominelle Schmerzen sowie Zunahme des Bauchumfanges die häufigsten subjektiven Symptome. Typisch sind auch gastrointestinale Beschwerden mit Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Müdigkeit. Die allermeisten Symptome sind jedoch bereits Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung.

Die Stadieneinteilung und die Diagnosesicherung erfolgen intraoperativ. Zur Diagnostik gehören die ausführliche Anamnese, die körperliche Untersuchung, der gynäkologische Tastbefund und der Spiegelbefund. Die Abdominalsonografie beurteilt die Tumorgröße, kann Aszites, Pleuraerguss und vergrößerte Lymphknoten aufzeigen und kann unter Umständen das Wachstumsmuster des Tumors (zystisch, papillär, solide) einschätzen. Nierenstau und intrahepatische Metastasierung können ebenfalls mittels Ultraschall nachgewiesen werden. Die Vaginalsonographie beurteilt pathologische Veränderungen im kleinen Becken, die Gastroskopie, Zystoskopie und Rektoskopie geben Aufschluss über einen Befall der entsprechenden Organe. Die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie sind für das präoperative Staging geeignet. Eine Pleurapunktion kann bei nachgewiesenem Erguss ein Stadium IV belegen. In 80% der Fälle ist das hochmolekulare Glykoprotein CA-125 im Serum von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhöht (Nih 1994). In der Analyse von Cooper et al. 2002 erreichte der präoperative erhöhte CA-125 Wert (Grenze 500 U/ml) in der multivariaten Analyse statistische Signifikanz. CA-125 wird heute zum

Therapiemonitoring der systemischen Chemotherapie eingesetzt (Bridgewater et al. 1999, Sehouli et al. 2003, Vergote et al. 1987). Verschiedene andere Tumormarker wie CASA (Cancer Associated Serum Antigen), Humanes Kalikrein 8, CYFRA21-1 oder das Ovarialkarzinom assoziiertes Antigen (OCA) wurden beim Ovarialkarzinom identifiziert, ohne aber bislang den Vorteil gegenüber des CA-125 belegen zu können (Jacobs et al. 2004, Kishi et al. 2003, Menon et al. 2000, Sehouli et al. 2003).

1.1.5 Therapie des Ovarialkarzinoms

1.1.5.1 Vorsorge

Auch heute noch ist die wichtigste echte Früherkennungsmassnahme beim Ovarialkarzinom die sorgfältige gynäkologische Untersuchung, verbunden mit einer exakten Anamnese und vaginaler Sonographie. Ein effektives Screening zur Früherkennung für das Ovarialkarzinom existiert nicht.

Jegliche neueintretendene Knotenbildung im Douglas und an der Ansatzstelle des Ligamentum sacrouterinum ist verdächtig. Die früher häufig propagierten zytologischen Screeningmethoden durch Douglaslavage haben sich nicht bewährt und haben die Rate der Frühdiagnosen nicht erhöht. Hingegen kommt dem Ultraschall-Screening Bedeutung zu, erste großangelegte prospektive Studien in England und Skandinavien werden derzeit durchgeführt. Die Treffsicherheit der primären Ultraschalldiagnostik beim Ovarialkarzinom schwankt zwischen 44 und 91 % und hängt sehr stark von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers ab. Die Vaginosonographie ist zur Beurteilung der Ovarien der abdominalen Sonographie eindeutig überlegen. Besondere Bedeutung kommt heute der Farb-Dopplersonographie zu. Erste Ergebnisse bestätigen die Aussage, dass aufgrund von Durchflussgeschwindigkeiten des Blutes im Tumor, benigne von malignen Formen unterschieden werden können (Reles et al. 1997, Schelling et al. 2001, Pfisterer et al. 2002). Die Dopplersonographie kann nur in Verbindung mit der vaginalen Sonographie additive Informationen liefern. Ein alleiniges Entscheidungskriterium für die Entscheidung Operation ja/nein ist die Dopplersonographie jedoch nicht (Sehouli et al. 2003).

Der Einsatz des Tumormarkers CA-125 in Kombination mit dem Ultraschall eignet sich, wenn überhaupt, als Screeningmethode nur bei postmenopausalen Patientinnen. Auch hier liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Vorläufig lautet die Empfehlung, nur bei Risikopatientinnen, sowie unklarer Symptomatik und unklarem Palpationsbefund, Vaginal-sonographie und Tumormarker einzusetzen. Es ist möglich, sonographisch relativ kleine Ovarialtumoren zu erkennen, die sich der Tastuntersuchung entziehen.

1.1.5.2 Therapieoptionen

Die Therapie des Ovarialkarzinoms beruht auf zwei Säulen:

I. die Operation mit dem Ziel der kompletten Tumorentfernung bzw. Verminderung der Tumorlast; II. die postoperative adjuvante Chemotherapie mit einem Platin- und Taxanhaltigen Schema.

1.1.5.2.1 Operative Massnahmen

Die Operation im Frühstadium ist der wichtigste Schritt im Therapiekonzept beim Ovarialkarzinom. Ihr kommt die therapeutische Bedeutung der Tumorentfernung, wie auch eine entscheidende Rolle für die Feststellung der prognostischen Faktoren, sowie der postoperativ notwendigen Therapieschritte zu (Staging). Da bis zu 30 % der vermeintlichen Stadien I (Tumor auf Ovarien beschränkt), in Wirklichkeit subklinische Stadien II und III darstellen, ist das adäquate operative Staging von ausserordentlicher Bedeutung.

Ziel des operativen Vorgehens ist die komplette Tumorresektion, falls diese nicht erreichbar ist, zumindest eine maximale Reduktion des restlichen Tumors auf einen Durchmesser von deutlich <1 cm. Hierbei ist für die Grössenangabe bei mehreren verbliebenen Tumorherden der grösste Durchmesser des Residualtumors massgeblich. Die Bedeutung der radikalen Tumorresektion bei den fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen ist belegt (Bristow et al. 2002). Der postoperative Tumorrest ist nach dem Stadium stärkster, unabhängiger Prognosefaktor. Dies belegen eine bevölkerungs-

bezogene Studie mit Langzeitbeobachtung von 9,3 Jahren (Tingulstadt 2003) und eine Metaanalyse an 81 Kohorten mit 6885 Patientinnen (Bristow et al. 2002).

Die operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, die Therapieergebnisse und damit die Prognose der Patientinnen lassen sich hierdurch verbessern (Du Bois et al. 2001).

Die Primäroperation umfasst: Abdominallängsschnitt, Hysterektomie, Adnexektomie beidseits mit hoher Resektion der Ovarialgefäßbündel, infragastrische Omentektomie, systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, Entnahme von Peritonealbiopsien ggf. mit Resektion von Douglas- und Blasenperitoneum, Entnahme von Spülzytologie bei unauffälligem Peritoneum, Entfernung allen suspekten Tumorgewebes. Hierdurch erfolgt die Stadieneinteilung der Tumorerkrankung, von der die weitere postoperative systemische Therapie und Prognose abhängig sind.

Bei jungen Patientinnen, frühem Tumorstadium und gutem Differenzierungsgrad (Stadium FIGO Ia G1) ist bei entsprechend vollständig erfolgter Staging-Laparotomie ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen vertretbar (Erhaltung des Uterus und der kontralateralen Adnexe) (AGO Leitlinien 2005).

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mit Befall des Mittel- und Oberbauchs können die zusätzliche Darmresektion (Dünn- und/oder Dickdarm) sowie oberbauchchirurgische Eingriffe (Zwerchfeldeperitonisierung, Splenektomie, Pankreasteilresektion u.a.) die Rate der postoperativen Tumorfreiheit und somit die Prognose der Patientinnen verbessern. Eine Tumorreduktion <1 cm kann in 50 bis 85% der von gynäko-onkologischen Experten operierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erreicht werden (Bristow et al. 2002, Elit et al. 2002). Auch Patientinnen im Stadium IV profitieren von einer Tumorreduktion auf Reste <1 cm gegenüber Patientinnen im Stadium FIGO IV mit grösserem Resttumordurchmesser (Mateo et al. 2005).

Die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie wird von verschiedenen Autoren in den fortgeschrittenen Stadien als obligat bei kompletter Tumorresektion empfohlen (Lichtenegger et al. 2003, Benedetti-Panici et al. 2005, Crawford et al. 2005). Für den therapeutischen Nutzen

spricht die Auswertung der operativen Daten aus dem SCOTROC Trial (Crawford et al. 2005). Bei den fortgeschrittenen Stadien mit postoperativem Tumorrest <1 cm profitieren Patientinnen signifikant von der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Resektion von vergrösserten Lymphknoten (Benedetti-Panici et al. J Nat Cancer Inst 2005, Crawford et al. 2005).

Die „Second-look-Operation“ (SLO) sollte heute nicht mehr routinemässig durchgeführt. Prospektive Studien haben gezeigt, dass durch diese operative Massnahme die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen nicht verlängert werden kann (Luesley et al. 1988).

Zum Stellenwert der Rezidivoperation existieren bisher nur retrospektive Studien. In der DESKTOP-Studie, der grössten retrospektiven Analyse zur Evaluation von präoperativen Selektionskriterien für die Operabilität bei rezidiviertem Ovarialkarzinom konnte hingewiesen werden, dass nur Patientinnen, die im Rahmen der Rezidivoperation tumorfrei operiert worden waren, hinsichtlich des Überlebens profitierten (Harter et al. 2005). Alle Patientinnen mit Resttumor, unabhängig, ob der Tumorrest grosser oder kleiner als 1 cm war, hatten keinen Überlebensvorteil. Als prognostisch günstige Parameter für das Erzielen eines tumorfreien Situs wurden ein guter Allgemeinzustand, Tumorfreiheit nach Primäroperation und kein Nachweis von Aszites beim Rezidiv evaluiert, alle diese Faktoren konnten präoperativ erfasst werden (Harter et al. 2006, Pfisterer et al. 2005).

1.1.5.2.2 Adjuvante Therapie

Die Patientinnen mit einem hochdifferenzierten Ovarialkarzinom der FIGO Stadien Ia und Ib profitieren nicht von einer adjuvanten Chemotherapie. Die Fünfjahres-Überlebensrate liegt nach adäquatem Staging und chirurgischer Primärtherapie bei $> 90\%$. Patientinnen im FIGO Stadium Ia und Ib, sofern der Tumor schlecht differenziert (G3) ist (teilweise werden auch mässig differenzierte Tumoren, G2 mit eingeschlossen), Patientinnen im Stadium Ic (ohne Berücksichtigung des Differenzierungsgrades), Patientinnen

mit ausgeprägtem Aszites oder mit einem klarzelligen Subtyp profitieren von einer adjuvanten Therapie. Eine Absenkung des Rezidivrisikos ist wahrscheinlich, eine Verlängerung der Überlebenszeit möglich (AGO-Leitlinien 2005).

Die Sequenz „Operation, gefolgt von einer platin- und taxanhaltigen Chemotherapie“ bleibt bisher der „Golden Standard“ der Primärtherapie. Die Kombination von Platin und Paclitaxel ist der Kombination von Platin und Cyclophosphamid überlegen und stellt den derzeitigen Standard der Primärtherapie dar. Cisplatin und Carboplatin sind in der Kombination mit Paclitaxel äquieffektiv, die Kombination Carboplatin/Paclitaxel hat das günstigere Toxizitätsprofil (Greimel et al. 2006).

Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten der Primärtherapie entwickeln etwa 60% der Patientinnen mit den FIGO Stadien III und IV ein Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Primärdiagnose oder eine Tumorprogression und versterben an diesen Erkrankungen. Patientinnen mit Platin-sensiblen Tumoren (Therapieansprechen auf Platin-haltige Substanzen in der Primärbehandlung und rezidivfreies Intervall >6 Monate nach Abschluss der Primärbehandlung) werden auch in der Rezidivsituation mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Platin-haltige Reinduktionstherapie ansprechen. Bei diesen Patientinnen, bei denen die Tumorfreiheit erreichbar scheint, sollte die Rezidivoperation durchgeführt werden (Schmalfeldt et al. 2005). Es liegt ausreichende Evidenz vor, dass platin-sensible Patientinnen von einer platinhaltigen Kombinationstherapie gegenüber der Platinmonotherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens profitieren (Ledermann 2003, 2004, Pfisterer et al. 2005).

Patientinnen mit Platin-resistenten Tumoren (kein Therapieansprechen auf die Platin-haltige Primärbehandlung, kurzes rezidivfreies Intervall < 6 Monate nach Abschluss der Primärbehandlung oder primäre Tumorprogression unter der Primärtherapie) werden von einer erneuten Platin-haltigen Therapie nicht profitieren (DKG-Leitlinien 2004).

Verschiedene Substanzen haben auf Basis multizentrischer Studien das Therapiespektrum für die Rezidivtherapie entscheidend vergrößern können: Gemcitabine, Etoposid, das liposomal pegylierte Doxorubicin, Topotecan, Treosulfan (Sehouli-Post ASCO 2004, ASCO 2006).

Mit den oben aufgeführten Chemotherapiesubstanzen lassen sich Remissionsraten von etwa 20% induzieren, aufgrund der begrenzten Prognose sollte sich die Behandlung insbesondere unter Berücksichtigung der Toxizität und der Tumorkontrolle, an der Lebensqualität der Patientinnen orientieren.

1.1.5.3 Nachsorge

Inhalt der Nachsorge ist die Erkennung der Rezidivkrankung, die psychosoziale Betreuung, die Lebensqualität der Patientinnen sowie die Erkennung und Behandlung therapieassoziiertes Nebenwirkungen (gastrointestinale Morbidität, Parästhesien, sekundäre Malignome, Hormonausfallserscheinungen).

Art und Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen müssen sich in erster Linie nach der Modalität der Primärtherapie, deren Sekundärfolgen sowie nach den Prognosefaktoren (Tumorstadium, Differenzierungsgrad des Tumors u.a.) ausrichten. Nach dem Abschluss therapeutischer Massnahmen und bei klinischer Vollremission sind dreimonatige Intervalle während der ersten beiden Jahre nach der Primärtherapie empfohlen. Ab dem dritten Jahr nach Primärtherapie scheinen sechsmonatige Untersuchungsintervalle ausreichend zu sein. Für palliativ zu behandelnde Patientinnen sind die Untersuchungsintervalle oder die Art der Untersuchungen den individuellen Gegebenheiten entsprechend zu wählen.

CA-125 Messungen können den Verlauf und das Ansprechen der Chemotherapie repräsentieren. Dennoch sollte sich der Beginn der Rezidivtherapie an der Symptomatik und dem klinischen Rezidivnachweis, nicht an steigendem Tumormarker orientieren (AGO Leitlinien 2005).

Bei klinischem oder laborchemischem Verdacht auf das Vorliegen einer Rezidivkrankung wird die apparative Diagnostik (Sonographie, Computertomographie, NMR, PET u.a.) durchgeführt. Die Patientinnen mit kurzem rezidivfreiem Intervall (<12 Monate nach Beendigung der Primärbehandlung) werden insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Palliation behandelt.

Patientinnen mit längerem rezidivfreiem Intervall (>12 Monaten nach Beendigung der Primärtherapie) können von einer operativen und chemotherapeutischen Behandlung profitieren (DKG-Leitlinien 2004).

1.1.6 Etablierte Prognosefaktoren

Eine Vielzahl von morphologischen Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom bisher identifiziert worden. Verschiedene Studien mit multivariaten Analysen belegen die Bedeutung des Tumorstadiums für die Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (Dembo et al. 1990, Sevelde et al. 1990, Vergote et al. 2001). Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen im Stadium I ca. 76%, im Stadium II 42%, im Stadium III 21%, im Stadium IV 6% (Brun et al. 2000).

Nach den Richtlinien der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) werden vier Differenzierungsgrade unterschieden, wobei niedrig differenzierte und undifferenzierte Ovarialkarzinome in einer Gruppe zusammengefasst werden (G 3/4). Die Einstufung nach Silvenberg, welche auf einen Score basiert, der zytologische, histoarchitekturelle und proliferationskinetische Parameter erfasst, scheint dem älteren WHO Schema sowohl in seiner Aussage als auch in der Reproduzierbarkeit überlegen zu sein. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt bei gut differenzierten Tumoren (GI) 70 %, bei mäßig differenzierten (GII) 40% und bei schlecht differenzierten (GIII) 38% (Schildkraut et al. 2000). Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt bei seröse und klarzellige Ovarialkarzinome 42 %, für endometroide Tumoren 53% und für muzinöse Histo-logien 86% (Schildkraut et al. 2000). Einige Studien bestätigen dem Grading eine Bedeutung in den FIGO Stadium I-II, nicht bei fortgeschrittenen Erkrankung, andere Studien konnten diesen Unterschied nicht nachweisen (Dembo et al. 1990, Mayr et al. 2000). Die Datenlage bezüglich der prognostischen Bedeutung des histologischen Typs ist sehr heterogen, klarzellige und muzinöse Tumoren weisen eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometroiden Karzinome und sprechen deutlich schlechter auf die konventionelle

platinhaltige Chemotherapie an (Enomoto et al. 2003, Hess et al. 2003, Silvenberg 1989).

Der postoperative Tumorrest hat eine bedeutende Rolle in der Prognose des Ovarialkarzinoms. Mehrere Studien bestätigen die unabhängige prognostische klinische Bedeutung des postoperativen Tumorrestes (Bristow et al. 2002, Eisenkop et al. 1998, Pecorelli et al. 1998, Pfisterer, Harter et al. 2005). In einer Metaanalyse von 53 Studien mit 6885 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (1989-1998) wurde der Einfluss der operativen Tumorreduktion auf das Gesamtüberleben untersucht (Bristow et al. 2002). Eine maximale Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Stadien (FIGO III-IV) >75 % zeigte ein Gesamtüberleben von 36,8 Monate (Median) versus <25 %, 23 Monate. Jede 10% Tumorreduktion zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 6,3 %.

Ältere Patientinnen haben eine schlechtere Prognose in Vergleich zu jüngeren. In Abhängigkeit von Altersgruppen sieht die 5-Jahres Überlebensrate wie folgt aus: für die Gruppe 40-49 Jahren 43,7%, für 60-69 Jahren 34,3 %, für 70-79 Jahren 27,1% und für >80 Jahren 18,1% (Pecorelli et al. 1998).

Der positive Lymphknotenstatus beeinflusst negativ das Gesamtüberleben. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei negativem Lymphknotenstatus 71% und bei positivem Lymphknotenstatus 17% (Tsuruchi et al. 1993). Aufgrund der prognostischen Aussagefähigkeit fordern verschiedene Autoren und Therapieempfehlungen die obligate Durchführung der systematischen Lymphonodektomie bei der Primäroperation des Ovarialkarzinoms (Burghardt et al. 1991, Deutsche Krebsgesellschaft-Leitlinien 2004).

Ein erhöhter präoperativer CA-125 in Serum (Normbereich 0-35 U/ml) ist mit einer schlechteren Prognose für Prognose für Patientinnen mit Ovarialkarzinom assoziiert (Tingulstad et al. 2003, Cooper et al. 2002, Markman ASCO 2005).

Der Nachweis von Aszites bei der Erstdiagnoseoperation ist mit einer schlechteren Prognose für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verbunden. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Stadium III-IV ohne Aszites 45% und mit Aszites 5% (Gesamtüberleben: 57,9±8,9 Monate vs. 17,4±2,3 Monate) (Puls et al. 1996, Chi et al. 2001).

Neben diesen klinischen konventionellen Prognosefaktoren lassen sich weitere potentielle Prognosefaktoren mit Hilfe neuer molekularbiologischer Techniken identifizieren. Die prognostische Bedeutung dieser Faktoren wie Her-2-Status, PAI-1 (Plasminogenaktivator Inhibitor), MMP (Metalloproteinase), VEGF (vascular endothelial growth factor), CD24, COX-2 (Cyklooxygenase 2), p53-Tumorsuppressoren, verschiedene Zytokinen (IL-6, IL-10, IL-12), DNA Ploidie und DNA Index ist in verschiedenen Studien geprüft worden, weitere prospektive Studien sind notwendig, um ihre Validität zu beurteilen und zu bestätigen (Sehouli et.al. 2004).

1.2 IL-1 Zytokinefamilie

Die Zytokine sind regulatorische Proteine, die von Leukozyten und einer Reihe weiterer Zellen produziert werden. Die pleiotropen Funktionen der Zytokine schließen zahlreiche Effekte auf Zellen des Immun-Systems und die Regulierung entzündlicher Prozesse ein.

IL-1 ist ein multifunktionales Zytokin, dessen Wirkungsschwerpunkt in der initialen Phase von Entzündungs- und Immunreaktionen liegt. Die physiologischen und pathophysiologischen Wirkmechanismen werden durch eine „IL-1 Familie“, bestehend aus IL-1 α , IL-1 β , IL-18, dem IL-1 Rezeptorantagonisten (IL-1 RA), zwei IL-1 Rezeptoren (IL-1 RI und IL-1 RII) reguliert. Neben diesen 4 Mitgliedern der IL-1 Familie wurden noch 6 zusätzliche Mitglieder, auf Erhaltung der Reihenfolge der Aminosäure (AA), Identität der Genstruktur und der dreidimensionalen Struktur beschrieben (Tabelle 3) (Cytokine Bulletin 2003).

Tabelle 3: Mitgliedern der IL-1 Zytokinefamilie

PROTEINENAME	ALTERNATIVE NAMEN	EMPFÄNGER	CHROMOSOM
IL-1f1	IL-1 α	IL-1 R1, IL-1 R2	2
IL-1f2	IL-1 β	IL-1 R1, IL-1 R2	2
IL-1f3	IL-1 RA	IL-1 R1, IL-1 R2	2
IL-1f4	IL-18, IGIF, IL-1 γ	IL-1 R5	11
IL-1f5	IL-1Hy1, FIL1 δ , IL-1h3, IL-1rp3, IL-1i1, IL-1 δ	IL-1 R6	2
IL-1f6	FIL1- ϵ		2
IL-1f7	FIL1 ζ , IL-1h4, IL-1rp1, IL-1h	IL-1 R5	2
IL-1f8	FIL1 η , IL-1h2		2
IL-1f9	IL-1h1, IL-1rp2, IL-1 ϵ	IL-1 R6	2
IL-1f10	IL-1Hy2, FKSG75	IL-1 R1	2
Vorgeschlagene Bezeichnung, alternative Namen, Rezeptoren und chromosomale Position für Mitglieder der Familie IL-1 (Cytokine Bulletin 2003).			

Für die Isoformen IL-1 α und IL-1 β sind zwei verschiedene IL-1 Gene beim Menschen und in verschiedenen Tierspezies nachgewiesen worden (Dinarello 1998). Das Gen für IL-1 α liegt in einer engen Verbindung zu dem Gen von IL-1 β auf dem langen Arm von Chromosom 2 (2q14.2, 430 kb Region). (Nicklin Genomics 1994, Abb. 1). Das Gen für IL-1 α hat eine Länge von 10 kb und eine mRNA von 2000-2200 Nukleotiden. Es gibt keine TATA Box in der Promoterregion in Vergleich zum Promoter des Genes von IL-1 β , der eine TATA Sequenz aufweist (Mora et al. 1990). Das Gen von IL-1 β hat eine Länge von 7 kb und mRNA von 1800 Nukleotiden.

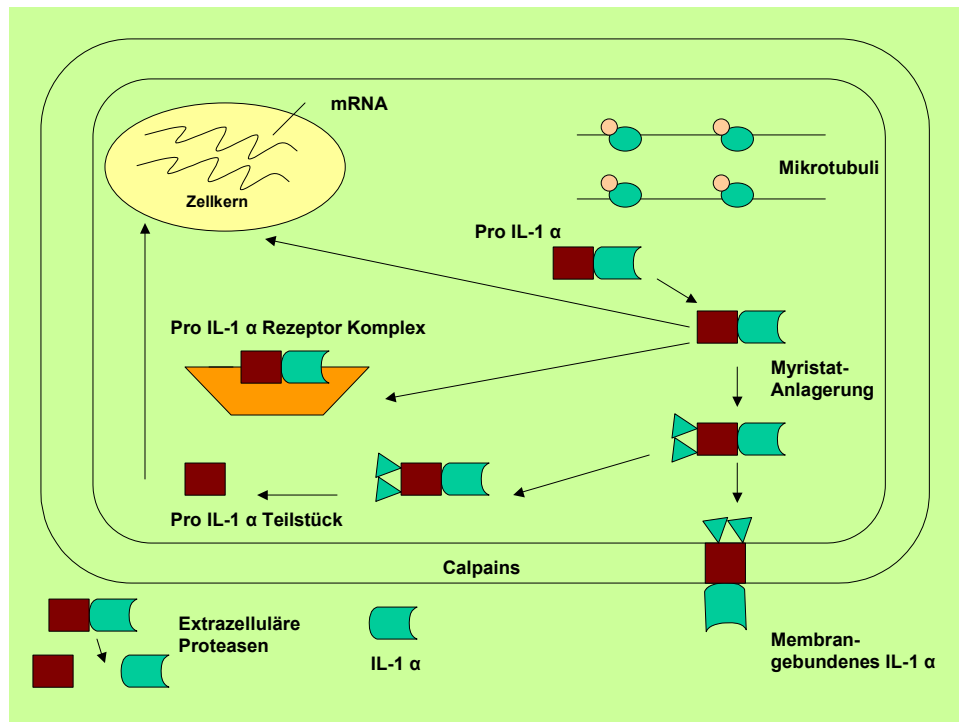
Abb. 1: Lokalisation der IL-1 Gene auf dem Chromosom 2:



1.2.1 Struktur und Sekretion von IL-1

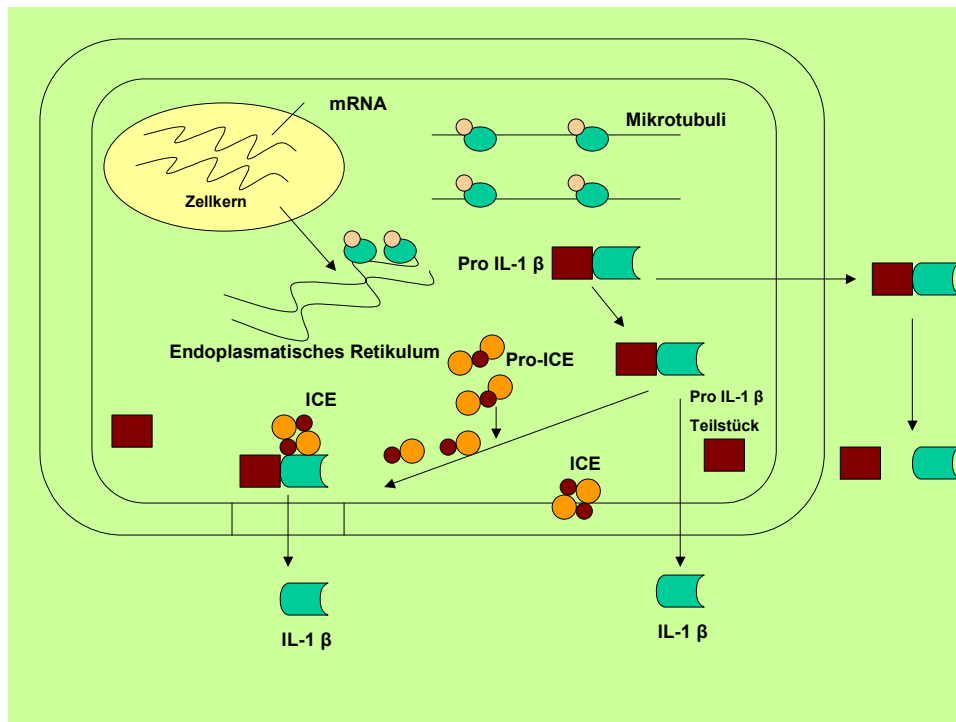
IL-1 α und IL-1 β werden als Propeptide (Pro-IL-1) synthetisiert, welche beide ein Molekulargewicht von 31 kDa haben. Pro-IL-1 α ist biologisch aktiv und verbleibt zum grössten Teil im Zytosol. Ca. 10-15% wird zur Zelloberfläche mittels Myristat-Anlagerung transportiert. Nur 5% des Pro-IL-1 α werden zum Membrangebundenen-IL-1 α . Der andere Teil wird durch Membranständige-, Kalziumabhängige- neutrale Proteasen (Calpains) oder durch extrazelluläre Proteasen in eine IL-1 α 17 kDa Form, matures IL-1 α transformiert (Abb. 2).

Abb. 2: Interaktion der Komponenten des IL-1 α Systems. Der grösste Teil des zunächst synthetisierten Pro-IL-1 α verbleibt im Zytosol, wo auch eine Bindung an den IL-1-Rezeptor erfolgen kann. Nach Myristat-Anlagerung wird IL-1 α zur Zelloberfläche transportiert. Nur ein geringer Teil wird zu membrangebundenem IL-1 α . Pro-IL-1 α wird durch membranständige Kalziumabhängige neutrale Proteasen (=Calpains) gespalten und ausgeschleust. Eine Spaltung durch extrazelluläre Proteasen ist ebenfalls möglich (modifiziert nach Dinarello 1996).



Im Gegenteil zum Pro-IL-1 α ist Pro-IL-1 β inaktiv (Dinarello 1996). Pro-IL-1 β benötigt ein spezifisches IL-1 β converting Enzym (ICE) für die Spaltung. Die Spaltung von Pro-IL-1 β in IL-1 β vollzieht sich möglicherweise auch in ICE-assoziierten Membrankanälen. Es gibt keine membranständige Form des Pro-IL-1 β und nur IL-1 β passiert die Zellmembran (Abb. 3).

Abb. 3: Interaktion der Komponenten des IL-1 β Systems. Das inaktive Pro-IL-1 β ist normalerweise nicht in der Lage, die Zellmembran zu passieren. Eine Spaltung durch das spezifische IL-1 β -converting-Enzym (ICE) ist notwendig. Der grösste Teil des ICE liegt als Vorläuferprotein vor und erst ein Fragment besitzt die katalytische Aktivität. Neben der intrazellulären Spaltung in die mature IL-1 β Form wird eine Spaltung in ICE-assoziierten Membrankanälen angenommen (modifiziert nach Dinarello 1996).



Die meisten Zellen können beide Gene in Abhängigkeit vom Zelltypus und diversen Stimuli (Stressfaktoren, neuroaktive Stoffen, Zellstrukturen, Lipide, andere Zytokine wie z.B. IL-1 selbst, IL-2, IL-3, IL-12, TNF, GM-CSF, M-CSF, Endo/Exotoxine, Viren, Antigene u.a.) exprimieren. IL-1 wird von Monozyten (im Blut, in der Plazenta), Makrophagen (alveoläre Makrophagen, Kupfer-Sternzellen, synoviale und peritoneale Makrophagen), dendritische Zellen, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten (CD4-Helferzellen, B Zellen, NK („Natural Killer“) Zellen, Eosinophile und Mastzellen innerhalb des Immunsystems, von Keratinozyten, Langerhans-Zellen, Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Schweißdrüsen (ekkrine), Talgdrüsen und vom Haarfollikel in der Haut, von Astrozyten, Mikroglia, Gliomzellen, noradrenerge Nervenzellen im Nervensystem, von Granulosazellen, Trophoblasten, plazentare Makrophagen, Amnionflüssigkeit im Genitaltrakt u.a. produziert. Auch Tumorzellen produzieren IL-1: Melanomzelllinien, Hepatoblastom, Sarkom, Spinaliom und Ovarialkarzinom-tumorzellen. Es gibt zwischen den IL-1 α und IL-1 β Promotern nur geringe Ähnlichkeiten, die beide Gene werden unterschiedlich in verschiedene Zellen IL-1 exprimieren: die Keratinozyten und die T-Zellenlinien produzieren 2- bis 4-facher mehr IL-1 α als IL-1 β und die von Lypopolisacchariden stimulierten Monozyten im Blut exprimieren hauptsächlich IL-1 β mRNA (Dinarello 1996).

IL-1 α ist unter physiologischen Bedingungen nicht im Plasma bestimmbar und wird nur bei schwerwiegenden Erkrankungen, die mit einem umfangreichen Zelluntergang einhergehen, in Gewebeflüssigkeiten oder im Serum gefunden. Messbare Plasmakonzentrationen von IL-1 β wurden kurz nach der Ovulation, nach anstrengender körperlicher Belastung, im Rahmen der Sepsis, bei Transplantatabstossungen, exazerbierender Arthritis und nach übermässiger UV-Bestrahlung gefunden (Dinarello 1996).

1.2.2 IL-1 Rezeptoren

Die IL-1 Rezeptoren gehören zu der Klasse IV-Zytokinrezeptoren und zeichnen sich durch die Anwesenheit von 3 extrazellulären Immunglobulin-ähnlichen Domänen aus. Ähnlich wie bei den TNF-Rezeptoren (TNF-p75, TNF-p55) existieren auch hier 2 Rezeptortypen, der IL-1 RI und der IL-1 RII („decoy“), wobei der IL-1 RI als der Signaltransduzierende Rezeptor beschrieben wird. In diese Familie von Rezeptoren gehören auch Rezeptor-assoziierte Moleküle (IL-1 RAcP = IL-1 Rezeptor-assoziierte Protein-Wesche J Biol Chem 1997).

Die beiden Rezeptoren sind wie IL-1 α und IL-1 β auf dem langen Arm von Chromosom 2 durch separate Gene kodiert. Die Domänen des IL-1 RI bestehen aus 215 Aminosäuren intrazellulär, 20 transmembranare Aminosäurenregion und 319 extrazelluläre Aminosäuren, die durch mehrere N-Glykosilierungsites zuständig für die Signalübertragung sind. IL-1 RII hat 29 Residuen in Zytoplasma, 26 transmembranare Aminosäuren und 332 extrazelluläre Aminosäuren.

IL-1 α und IL-1 β binden an verschiedene Epitope des IL-1 RI, mit niedriger Affinität und blockieren sich kompetitiv bei der Bindung an denselben Rezeptor. Sie können durch die Bindung an verschiedene Rezeptoren einer Zelle synergistisch, aber auch antagonistisch wirken. Die zusätzliche Heterodimerformation mit dem „accessory protein“ (IL-1 RAcP) ermöglicht eine hoch-affine Bindung, die zur Signaltransduktion führt. Die Bindung von IL-1 β am IL-1 RII ist fest und blockiert die Aktion von IL-1 β (Antagonismus).

1.2.3 Kompetitiver Antagonismus von IL-1 RA auf IL-1 α und IL-1 β

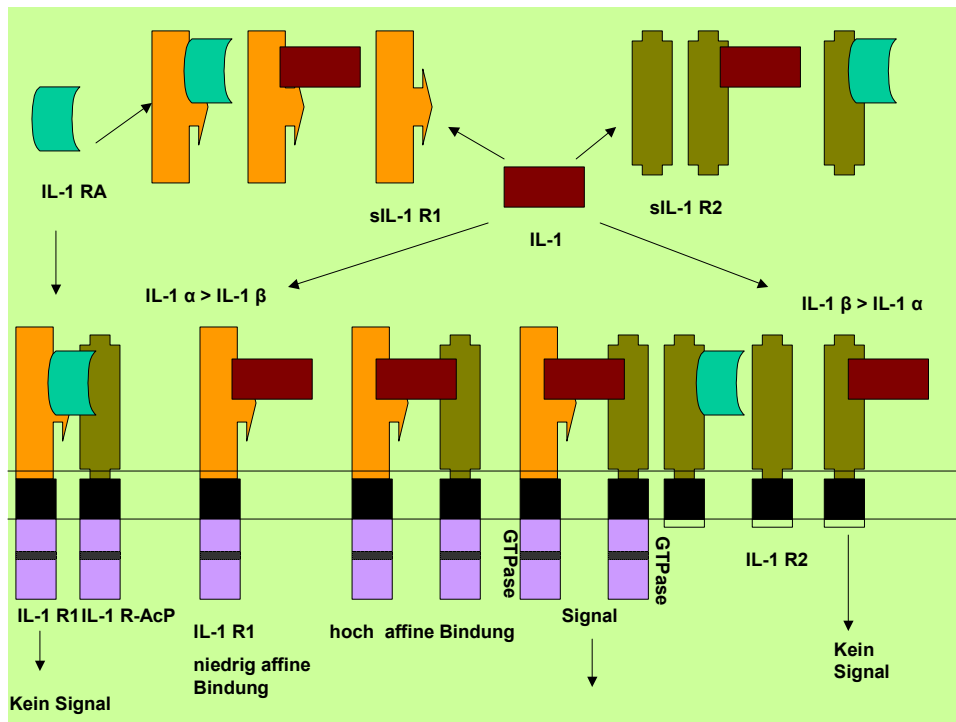
Als Rezeptorligand beeinflusst IL-1 RA das Ausmass und die Dauer der IL-1 Aktivitäten. Vielfach erfolgt in pathophysiologischen Reaktionen eine gleichzeitige Aktivierung von IL-1 und IL-1 RA.

Das Gen des IL-1 RA ist auf dem langen Arm von Chromosom 2 (2q14.2) lokalisiert und besitzt 4 Exons. Variationen der Grösse des IL-1 RA sind durch Polymorphismen bedingt, welche auf einer unterschiedlichen Anzahl von einer Wiederholungssequenz von Basenpaaren beruhen, wobei am häufigsten zwei oder vier Kopien vorkommen.

Es gibt zwei Formen von IL-1 RA: eine intrazelluläre Variante mit zwei Isoformen icIL-1 RA1 und icIL-1 RA2 und eine sezernierte Form (soluble=sIL-1 RA). IcIL-1 RA kann nicht wie sIL-1 RA sezerniert werden, da das Signalpeptid fehlt (Dinarello 1998).

Strukturell homolog zum IL-1 (26% Strukturhomologie) handelt es sich beim IL-1 RA um einen kompetitiven Inhibitor, der mit vergleichbarer Affinität wie IL-1 speziell an IL-1 RI bindet. IL-1 RA bindet an alle drei Immunoglobulin-domänen des IL-1 RI, nur an einen bestimmten Bindungssitus. Das Resultat ist die Hemmung der Dimerisierung der IL-1 RAcP zur Heterodimerform und die Übertragungsblockierung des Transduktionssignals (Abb. 4).

Abb. 4: Bindungsmöglichkeiten und das Bindungsverhalten von IL-1 α , IL-1 β und des IL-1-Rezeptorantagonisten (RA). Der IL-1 RA kann an den IL-1-Rezeptor 1 (R1), an den löslichen IL-1-Rezeptor 1 (sIL-1 R1), an den IL-1-Rezeptor 2 (R2) wie auch dessen lösliche Variante (sIL-1 R2) binden. Die Bindung des IL-1 α und IL-1 β (ein Symbol steht für beide IL-1) an die genannten 4 Rezeptortypen ist möglich. Es besteht eine Präferenz von IL-1 α für den IL-1 R1 und umgekehrt von IL-1 β für den IL-1 R2. Nur nach Bindung an den IL-1 R1 entsteht nach Ausbildung eines Komplexes mit dem AcP ein Signal. Dem IL-1 R2 fehlt die zytoplasmatische Domäne für die Signaltransduktion (modifiziert nach Dinarello 1996).



Die intrazelluläre Form des IL-1 RA kann die Bindung von IL-1 an intrazelluläre IL-1 Rezeptoren-DNS blockieren. Der sezernierte IL-1 RA blockiert die Bindung von IL-1 α und IL-1 β an membranständige und lösliche extrazelluläre IL-1 Rezeptoren RI und RII. Durch die Bindung des sIL-1 RA an der IL-1 RI werden die Funktionen von IL-1 α und IL-1 β in physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen nicht mehr stattfinden und die Komplexbildung des IL-1 RI mit nachfolgendem IL-1 RacP fällt aus, die Zellaktivierung unterbleibt (Arend 2000).

Die Reihenfolge der Bindungsaffinität an die löslichen Rezeptoren ist folgendermassen: an den sIL-1 RI bindet der IL-1 RA > IL-1 α > IL-1 β und für sIL-1 RII folgen IL-1 β > IL-1 α > IL-1 RA. Jedoch binden IL-1 und IL-1 RA stärker an den zellulären als an den gelösten IL-1 RI.

In der Literatur wurden weitere IL-1 Inhibitoren beschrieben. Die Transkription von IL-1 kann durch Lipoproteine, Lipide und α 2-Makroglobulin inhibiert werden. IL-4 und IL-10 unterdrücken die Translation und Transkription von IL-1. IL-4, IL-6, IL-13 induzieren neben der Suppression von IL-1 gleichzeitig die Synthese des IL-1 RA. IL-4 und IL-13 haben eine antiinflammatorische Aktion durch eine verstärkte Freisetzung des sIL-1 RII (Colotta et al. 1994).

1.2.4 Die biologischen Aktivitäten des IL-1

IL-1 beeinflusst sehr komplex das Zytokinenetz, viele Zellen und Organe des menschlichen Körpers. Das Aktivitätsspektrum ist mit dem von TNF und IL-6 ähnlich. Eine Zusammenfassung der komplexen Funktionen des IL-1 ist in der Abb. 5 dargestellt (Dinarello 1996, Arend 1998, Apte et al. 2002).

Abb. 5: Komplexe Funktionen des IL-1 Zytokins

<p>Metabolische Effekte</p> <p>Synthese der Akut-Phase-Proteine Verminderte Albuminsynthese Eisen-, Zinkverminderung Kupferanstieg Hemmung der Lipoproteinlipase Gesteigerte Natriumexkretion Knorpel- und Knochenkatabolismus</p>
<p>Endokrine Effekte</p> <p>Gesteigerte Insulin-, Glukagonproduktion Gesteigerte Kortikosteroide und ACTH</p>
<p>Haut</p> <p>Proliferation von Fibroblasten Induktion von Prostaglandinen, Kollagenase, IL-1, IL-6, GM-CSF, PDGF, IFNβ Reifung der Langerhans-Zellen</p>
<p>Gefäßsystem</p> <p>Hypotension und Schock Capillary-leak-Syndrom Verminderter Gefäßwiderstand PGE₂- und PGI₂-Produktion Gesteigerte Leukozytenadhäsion an Gefäßendothel durch Induktion von Adhäsionsmolekülen</p>
<p>Immunsystem</p> <p>Proliferation, Differenzierung, Chemotaxis und Antikörperproduktion der B Zellen Komitogen für Wachstum, Differenzierung und Aktivierung der T-Zellen NK-Zellaktivierung Induktion von Chemotaxis und Zytotoxizität der Monozyten Aktivierung und Zytokinproduktion von Makrophagen Akkumulation von Eosinophilen und Degranulation</p>

Hämatopoese
Neutrophilie Lymphopenie Stimulation hämatopoetischer Vorläuferzellen Beschleunigte Knochenmarkregeneration nach Bestrahlung und Zytostase Induktion von GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3
Zentrales Nervensystem
Fieber PGE2-Synthese CRF-Produktion im Hypothalamus Stimuliert Freisetzung von Hypophysenhormonen Gesteigerter Slow-wave-Schlaf Verminderter Appetit
Tumoren
Proliferativ und antiproliferativ auf verschiedene Tumoren

1.2.5 Einfluss der IL-1 Familie auf die Tumorigenese

Die Produktion von IL-1 α und IL-1 β ist in Zelllinien verschiedener Tumoren nachgewiesen worden. Hervorzuheben sind das Melanom, das Mammakarzinom, das Spinaliom, das Hepatoblastom, das Sarkom und das Ovarialkarzinom. Man spricht von einem "priming" durch IL-1, insofern als das Tumorwachstum durch autokrine IL-1-Effekte, durch die Induktion weiterer Zytokine (z.B. IL-6, TGF β , CSFs, IL-8) und durch die Aktivierung gewebständiger Zellen (Fibroblasten, Endothelzellen), so wie durch deren Expression von Adhäsionsmolekülen, stimuliert werden kann.

An kultivierten Melanomzelllinien, die beide IL-1-Rezeptoren exprimierten, liess sich durch IL-1 eine gesteigerte Motilität erreichen (Dekker et al. 1997). Entsprechend konnte in vivo, im Mausmodell, eine Melanommetastasierung in einzelnen Organe (z.B. Milz, Leber, Lunge etc.) durch Gabe des rekombinanten IL-1 RA reduziert werden (Anasagasti MJ. et al. 1997). IL-1 β und IL-1 α beeinflussen die VEGF Produktion von B16 Melanomzellen und die IL-1 RA Gabe zeigt einen anti-angiogenetischen Effekt und damit eine eventuelle Verminderung und Kontrolle der

Tumorangiogenesis und Invasivität in einem Mausmodell (Voronov 2003). Die IL-1 Zytokinfamilie ist in der Mammakarzinomzellen (DCIS und fortgeschrittenes) stark exprimiert, negativ mit dem Östrogenrezeptorstatus und mit dem protumorigenen (proangiogenisch), proinflammatorischen IL-8 korreliert. Die IL-1 Zytokine aktivieren in vitro die Tumorzellen (Pantschenko et al. 2003).

Eine starke immunohistochemische Expression von IL-1 α bei Magenkarzinomzellen zeigt sich als Prediktor für die Lebermetastasierung des kurativ operierten Karzinoms (Tomimatsu et al. 2001). Weiterhin wurde eine erhöhte Expression von IL-1 β im Serum bei Patienten mit Magenkarzinom nachgewiesen (Kabir et al. 1995).

Demgegenüber sind aber auch antitumorale Effekte des IL-1 beschrieben. IL-1 zeigt in vitro eine Wachstumsinhibition u.a. an kultivierten Melanomzellen, die z.T. synergistisch zu einzelnen Chemotherapeutika auftrat (Doxorubicin, Cisplatin, Etoposid).

Auf dieser Basis wurden Phase-I/II-Studien mit der Gabe von IL-1 α oder IL-1 β bei Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Nierenzellkarzinom, Gliomen und kutanem T-Zell-Lymphom durchgeführt. Im klinischen Alltag wird Fieber in Assoziation mit einem Tumor durch die Freisetzung von Zytokinen wie IL-1 und IL-6 erklärt. Entsprechend wird als antipyrogene Therapie bei Tumoren der Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika empfohlen (Dinarello 1997).

Beim Ovarialkarzinom wurde ein antiproliferativer Effekt des IL-1 in vitro beschrieben (Kilian et al. 1991). Nach einer Infusiongabe von IL-1 α vor der adjuvanten Therapie wurde bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom die Reduzierung des Tumormarkers (CA-125 im Serum) und ein antiproliferativer Effekt nachgewiesen (Verschraegen et al. 1996). Die Ovarialkarzinomzellen exprimieren signifikant höhere Konzentrationen von IL-1 α und IL-1 β im Vergleich mit der Normalgewebe des Ovars (Huleihel et al. 1997). IL-1 α aktiviert die Tyrosinphosphorylierung und Zellproliferation beim Ovarialkarzinom (Chen et al. 2001). Von den Tumorzellen wird IL-1 RA (als Antagonist des IL-1 durch die Blockierung des IL-1 RI) hoch exprimiert (Burger et al. 1994). IL-1 hat myeloprotektive und myelorestorative Funktionen, kann die T und B Zellen aktivieren und die Natural Killer-, Lymphokin-aktivierte

Zellen unterstützen und stimulieren (Dinarello 1994). IL-1 RA blockiert die IL-1 RI und dadurch die Funktionen von IL-1. Daraus resultiert ein immunsuppressiver Effekt, der zur Tumorausbreitung und Entstehung von Tumorrezidiven führt.

1.2.6 Polymorphismen der IL-1 A und IL-1 B Gene

Die Untersuchung verschiedener Polymorphismen der Zytokingene ist ein Schwerpunkt in der Recherche von potentiellen Risiko- und prognostischen Faktoren, von dem klinischen Markers für verschiedene Krebserkrankungen. Diese Untersuchung spielt auch eine wichtige Rolle in der Etablierung neuer therapeutischen Massnahmen (durch die Identifizierung potentieller Targets), neuer Präventionsstrategien und Responseevaluationkriterien der Therapien. Bidwell und Mitarbeiter haben in eine Datenbank verschiedene Polymorphismen der Zytokine in unterschiedlichen Krankheiten zusammengefasst (Bidwell et al. 2002). Polymorphismen sind für alle 3 Gene der IL-1 Familiemitgliedern (IL-1 α , IL-1 β , IL-1 RA) beschrieben und sind nebeneinander auf dem Chromosom 2 lokalisiert; es gibt eine relative Homologie und eine interregulatorische Beziehung zwischen IL-1 A, IL-1 B und IL-1 RN (Dinarello 1994, Hurme et al. 1998). Eine Variante von IL-1 B Genotyp (-511 T) verursacht eine Hoch-Regulierung des IL-1 RA in der Anwesenheit von IL-1 RN Polymorphismus (IL-1 RN2). Die Polymorphismen der Zytokinegene könnten Änderungen der Proteinexpression in verschiedenen Erkrankungen verursachen (Arend 1998).

Es wurden folgende Polymorphismen für IL-1 α und IL-1 β Gene in der Literatur beschrieben:

- IL-1 α : (CA) n Intron 5; -889 C/T, -889 T/C; +4845
- IL-1 β : +3953 (nt5887) C/T; +3954 C/T; -511 C/T; -511 G/A (Aval); +3877 G/A; -31 C/T.

Die Polymorphismen der IL-1 und IL-1 RA Gene verursachen Veränderungen in der Expression dieser Proteinen und können eine wichtige Rolle in der

Tumorigenese spielen (Danis et al. 1995, Hurme et al. 1998, Santilla et al. 1998, Pociot et al. 1992, Licastro et al. 2000, Hulkkonen et al. 2000).

Der IL-1 α Gen Polymorphismus am -889 Locus (C/T Übergang) scheint signifikant mit einer Alzheimer Demenz (Du et al. 2000), einer Periodontitis (Shirodaria et al. 2000), einer rheumatoiden Arthritis (Gomolka et al. 1995) zu korrelieren.

EI-Omar zeigt in einer Studie, dass die Patienten mit IL-1 B -31 T Polymorphismus und einer chronischen Infektion mit Helicobacter Pylori, ein erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom aufweisen. Ein erhöhtes Risiko für das Magenkarzinom haben auch die Patienten mit IL-1 B-511 T Allelen. Die Homozygoten zeigen stärkere Korrelation mit dem Magenkarzinomsrisiko im Vergleich zu heterozygoten Allelträger (EI-Omar 2001, 2003). Andere Autoren konnten die signifikante Korrelation zwischen IL-1 B -511 T Polymorphismus und Magenkarzinomsrisiko bei Patienten aus verschiedenen Kulturen bestätigen (Machado et al. 2001, Zeng et al. 2003).

Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms und Ovarialkarzinoms wurde bei Vorliegen des Allels 2 des IL-1 RA bei Heterozygoten nachgewiesen (Sehouli, Mustea 2002).

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Bestimmung des Expressions- und Polymorphismusmusters von IL-1 α und IL-1 β bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Folgende Fragestellungen wurden definiert:

- Existiert ein spezifisches Polymorphismusmuster des IL-1 A und IL-1 B Gen beim Ovarialkarzinom und gibt es Unterschiede zwischen Ovarialkarzinomen (OC) und benignen gynäkologischen Erkrankungen (CG)?
- Wie hoch ist die Expression des IL-1 α , IL-1 β und IL-1 RA im Serum und Aszites bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und besteht ein signifikanter Unterschied zwischen OC und CG?
- Existieren Korrelationen zwischen den Expressionen von IL-1 α , IL-1 β und IL-1 RA beim OC?

- Besteht ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen und der IL-1 Expression im Serum und Aszites beim OC?
- Gibt es eine signifikante Korrelation zwischen klinisch-konventionellen Faktoren und Polymorphismen der IL-1 A und IL-1 B Gene bzw. die Expression der IL-1 Zytokine?
- Unterscheiden sich die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Expression und Polymorphismusmuster der IL-1 Familie und von der klinisch-konventionellen prognostischen Faktoren?
- Welchen prognostischen Einfluss haben die Expression von IL-1 α , IL-1 β und IL-1 RA, die Polymorphismen der IL-1 A und IL-1 B Gene und die klinischen etablierten prognostischen Faktoren?

Im ersten Teil der Dissertation wurden die Polymorphismen von IL-1 A und IL-1 B Gene in gezielt ausgewählten Regionen des Chromosoms 2q bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (OC) und benignen gynäkologischen Erkrankungen (CG) untersucht, um das Polymorphismusmuster und die Unterschiede zwischen OC und CG zu charakterisieren. Aufgrund der in der Tumorigenese verschiedener Entitäten nachgewiesenen Polymorphismen des IL-1 A –889 Locus und IL-1 B –511 Locus haben wir für diese Arbeit diese Regionen ausgewählt und untersucht.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Expression des IL-1 α und IL-1 β im Serum und Aszites beim OC und CG untersucht und mit der Konzentrationen dieser Zytokine im Serum und Aszites bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen verglichen. Weiterhin haben wir den Zusammenhang zwischen IL-1 α , IL-1 β und ihren Hauptantagonist, IL-1 RA, im Serum und Aszites beim OC und CG zusätzlich analysiert.