

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Charakteristika des Patientinnen-Kollektivs**

Es wurden die klinischen Daten von 168 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (OC), die zwischen November 2001 bis Dezember 2003 in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Virchow Klinikum, der Universitätsmedizin Berlin operiert wurden, und von 177 Patientinnen mit benignen und gynäkologischen Erkrankungen (Kontrollgruppe-CG), analysiert.

Unter den 168 Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren 84 (50%) mit primären Ovarialkarzinom und 84 (50%) mit rezidiertem Ovarialkarzinom. In der Kontrollengruppe waren 119 (67,2%) Patientinnen mit benignen, gynäkologischen Erkrankungen und gesunde Frauen (Krankenschwestern, Studentinnen), 32 (18,2%) mit benignen Ovarialzysten, 13 (7,3%) mit Uterus myomatosus und 13 (7,3%) mit Endometriose.

Die Patientinnencharakteristika sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Charakteristika des Patientinnenkollektivs

PARAMETER		
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)		
OC Median (range)	56	19-81
CG Median (range)	43	15-89
Altersgruppen	n	%
• ≤50 Jahre	53	31,5
• 51-70 Jahre	104	61,9
• >70 Jahre	11	6,5
Dignität/ Typ des Tumors		
• Primäres OC	84	50
• OC Rezidiv	84	50
FIGO **		
• St. I	29	17,3
• St. II	11	6,5
• St. III	91	54,2
• St. IV	37	22
Grading		
• I	15	8,9
• II	65	38,7
• III	88	52,4
Histologie		
• serös-papillär	139	82,7
• muzinös	10	6
• endometroid	10	6
• klarzellig	4	2,4
• undifferenziert	5	3
LN Status*		
• positiv (N1)	44	26,2
• negativ (N0)	46	27,3
• nicht bekannt (Nx)	78	46,4
Aszites Volumen		
• ohne	54	32,1
• ≤500 ml	69	41,1
• >500 ml	45	26,8
Postoperativer Tumorrest		
• makroskopisch tumorfrei	89	53
• ≤2 cm	49	29,2
• >2 cm	30	17,9
Rezidivstatus		
• keine Rezidiv	102	60,7
• Rezidiv	63	37,5
• nicht bekannt	3	1,8
Response Status nach der platinhaltiger Chemotherapie		
• Platin-sensitiv	109	64,9
• Platin-resistent	39	23,2

\*LN=Lymphknoten (pelvin und paraaortal)

\*\*FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstretique): Tumorstadium bei der Erstdiagnose

### 3.1.1. Altersverteilung

Das mediane Alter bei der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms betrug im Median 56 Jahre (Range 19-81 Jahre) (Abb. 7, 8).

Abb. 7: Alter beim OC und CG

	Mittelwert	Median	Min.	Max.
Primäres OC	57	57	34	81
OC-Rezidiv	54	54	19	79
CG	43	43	15	89

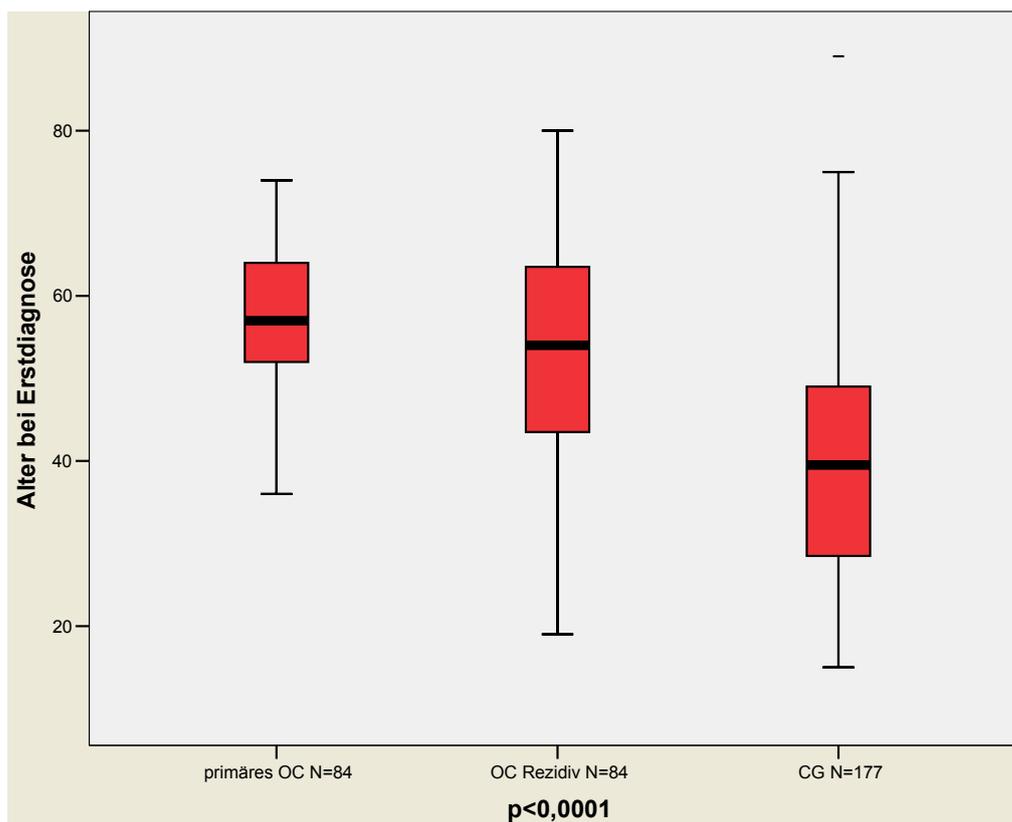
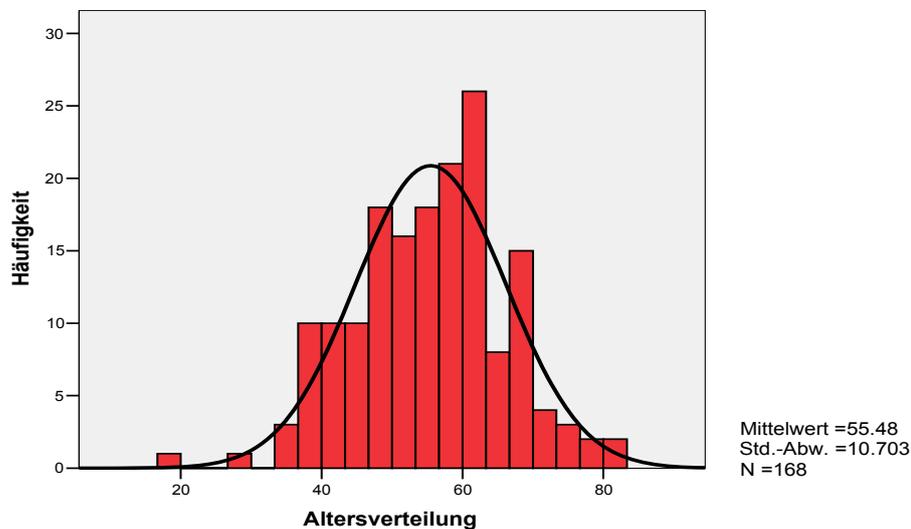


Abb. 8: Altersverteilung des Gesamtkollektivs



### 3.1.2. Operation und postoperativer Tumorrest

Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom wurde als Standardoperationsverfahren eine Längslaparotomie mit bilateraler Adnektomie, Hysterektomie, Omentektomie, systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, Appendektomie (Radikaloperation) bei Patientinnen mit primären Ovarialkarzinom und Relaparotomie mit Tumorreduktion und maximalen Tumordebulking bei rezidierten Ovarialkarzinome angestrebt. Bei 3 Patientinnen (3,6%) von allen primären OC wurde eine Komplettierungsoperation (Z.n. Hysterektomie, Adnektomie, Omentektomie, Tumorextirpation, ggfs. Lymphonodektomie) durchgeführt.

Eine Zusammenfassung der einzelnen befallenen Organe bei primären OC und OC-Rezidiven, sowie der operativen Massnahmen und Operationszeiten werden in der Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Vergleich des Tumorbefalls und der operativen Massnahmen bei primären und rezidierten OC

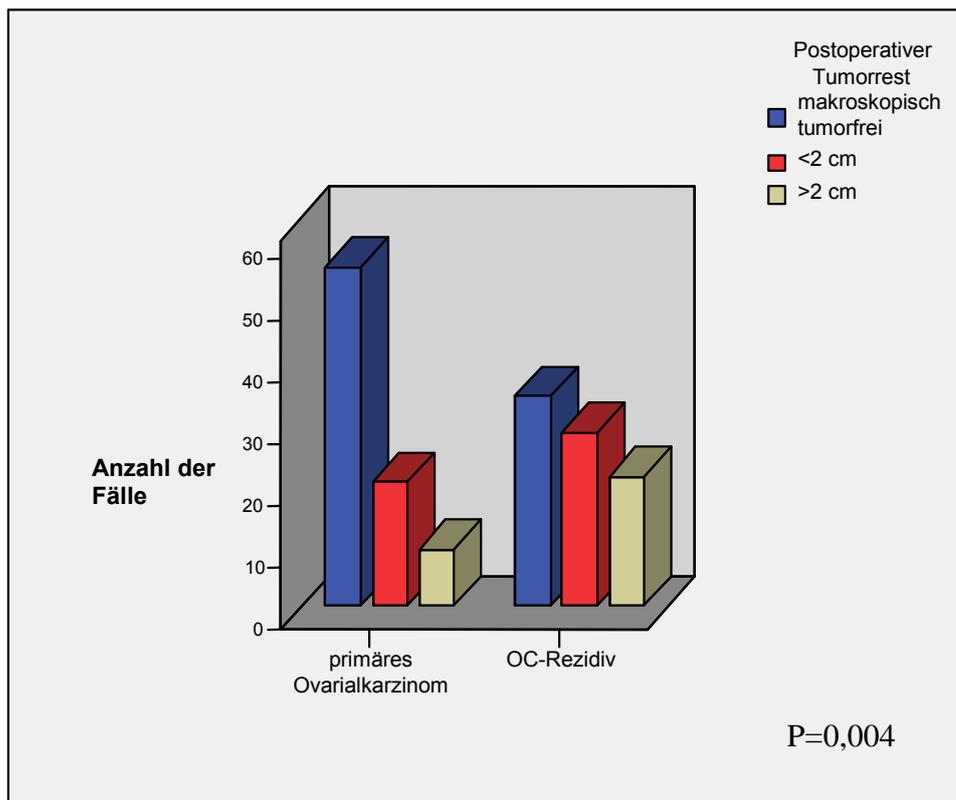
BEFALLENE ORGANE	PRIMÄRES OC N/%		OC REZIDIV N/%	
	BEFALLEN	NICHT BEFALLEN	BEFALLEN	NICHT BEFALLEN
Omentum majus	48(57,8)	35(42,2)	30(35,3)	55(64,7)
Vaginalstumpf	2(2,4)	81(97,6)	16(18,8)	69(81,2)
Beckenwand	17(20,5)	66(79,6)	40(47,1)	45(52,9)
Ovar/Uterus	73(88)	10(12)	5(5,9)	80(94,1)
Blase/Ureter	13(15,7)	70(84,3)	28(32,9)	57(67,1)
Bursa omentalis	6(7,2)	77(92,8)	23(27,1)	62(72,9)
Magen	1(1,2)	82(98,8)	14(16,5)	71(83,5)
Zwerchfell	19(22,9)	64(77,1)	36(42,4)	49(57,6)
Bauchwandwand	13(15,7)	70(84,3)	28(32,9)	57(67,1)
Dünndarm	21(25,3)	62(74,7)	46(54,1)	39(45,9)
Dickdarm	35(42,2)	48(57,8)	67(78,8)	18(21,2)
Milzbefall	3(3,6)	80(96,4)	13(15,3)	72(84,7)
Mesenterialbefall	20(24,1)	63(75,9)	40(47,1)	45(52,9)
Peritonealkarzinose	50(60,2)	33(39,8)	62(72,9)	23(27,1)
Charakteristika der Operationsprozeduren und Operationszeiten n/%				
		Primäres OC	OC Rezidiv	
Hysterektomie		67(79,8)	6(7,1)	
Adnektomie bds.		76(90,5)	6(7,1)	
Omentektomie		80(95,2)	31(36,9)	
Pelvine Lymphonodektomie		57(67,9)	20(23,8)	
Paraaortale Lymphonodektomie		54(64,3)	15(17,9)	
Appendektomie		37(44)	23(27,4)	
Z.n.Adnektomie		8(9,5)	48(57,1)	
Z.n. Hysterektomie		17(20,2)	78(92,9)	
Darm-Resektion		23(27,4)	49(58,3)	
Anus praeter Anlage		3(3,8)	3(3,8)	
Dünndarm-Resektionen		8(9,5)	40(48,2)	
Dickdarm-Resektionen		23(27,4)	44(53)	

## Ergebnisse

Pankreasteilresektion	0	4(5,1)
Leberteilresektion	0	4(5,1)
Leberkapselresektion	2(2,6)	6(7,7)
Magenteilresektion	1(1,3)	5(6,4)
Cholezystektomie	2(2,6)	2(2,6)
Splenektomie	3(3,8)	4(5,1)
Nephrectomie	0	4(5,1)
Zwerchfellteilresektion	1(1,3)	4(5,1)
Deperitonealisierung	34(43,6)	38(48,7)
Blasenteilresektion	0	7(9)
Operationszeiten		
Median: 4 Stunden		
0-2 Stunden	16(22,5)	11(14,9)
2-5 Stunden	45(63,4)	32(43,2)
5-8 Stunden	10(14,1)	19(25,7)
8-12 Stunden	0	12(16,2)

Bei dem operativen Eingriff gelang eine komplette Tumorentfernung bei 89 Fällen (53%), in 49 Fällen (29,2%) war der zurückbelassene Tumorrest kleiner als 2 cm und in 30 Fällen (17,8%) gelang nur eine Tumorreduktion mit einem mehr als 2 cm betragendem Tumorrest ( $p=0,004$ ) (Abb. 10).

Abb. 9: postoperativer Tumorrest



Die Lokalisation des postoperativen Tumorrestes ist bei primären OC und Rezidiven in den einzelnen Etagen des Abdomens unterschiedlich. Bei insgesamt 4 Fällen mit primären OC (14,3%) war der postoperative Tumorrest diffus, bei 7 Fällen (25%) lokalisiert (Z.b Pankreas) und bei 17 Fällen (66,7%) zentral lokalisiert (Radix mesenterii des gesamten Dünndarms). Bei den Rezidiven zeigte sich eine ähnliche Verteilung, bei 14 Fällen (22,4%) mit diffusen, 15 Fällen (29,4%) mit lokalisierten Tumorrest und 22 Fällen mit zentral lokalisierten Tumorrest im Bereich des Radix mesenterii (43,1 %).

### 3.1.3. Histologie

Von den 168 OC waren 139 serös-papilläre (82,7%), 10 muzinöse (6%), 10 endometroide (6%) 4 klarzellige (2,4%) und 5 undifferenzierte (3%) Karzinome. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei den seltenen Histologien wurden die Tumore mit einem anderen histologischen Typ als serös-papillär bei der weiteren Auswertung zu einer Gruppe zusammengefasst und mit der Gruppe der serös-papillären Tumoren verglichen.

Tabelle 7: Histologische Klassifikation der Ovarialkarzinome

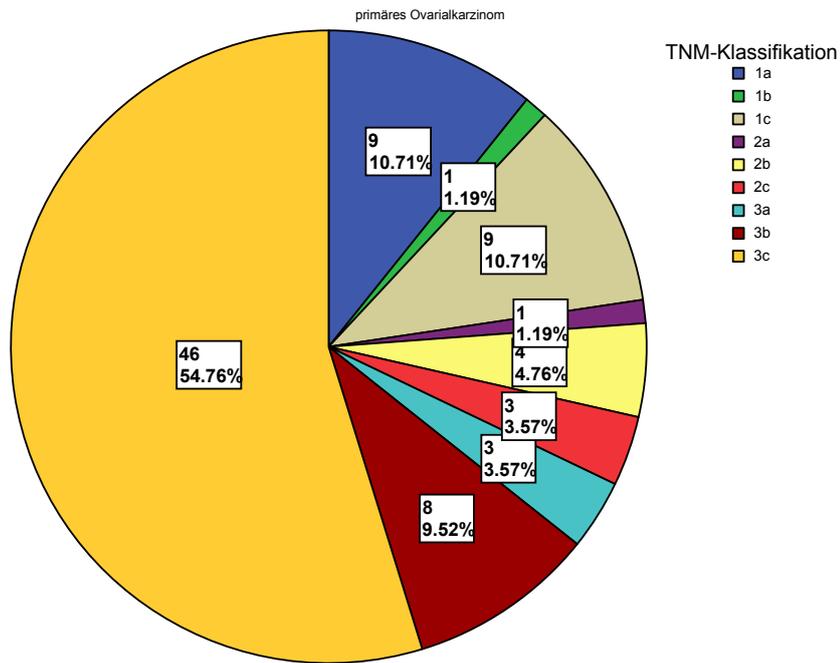
Histologie	Diagnose	
	primäres Ovarialkarzinom	Ovarialkarzinomrezidiv
Serös-papillär, n (%)	68 (40,5)	71 (42,3)
Endometroid, n (%)	8 (4,8)	2 (1,2)
Muzinös, n (%)	5 (3)	5 (3)
Klarzellig, n (%)	1 (0,6)	3 (1,8)
Undifferenziert, n (%)	2 (1,2)	3 (1,8)

### 3.1.4 Tumor-Stadieneinteilung nach TNM

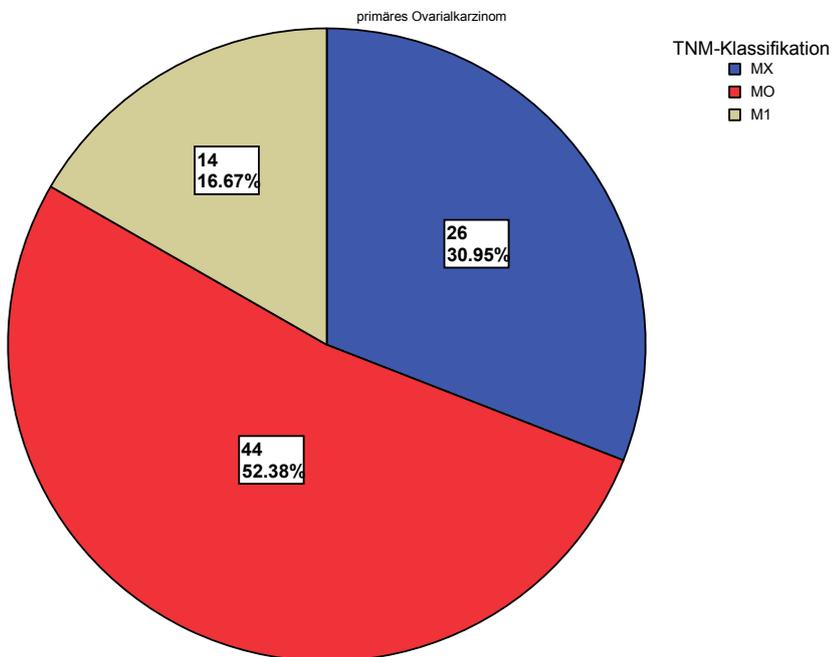
Von allen untersuchten Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom lag bei 54,8% (n=46) ein fortgeschrittenes Tumorstadium pT3c vor. Bei 73,8% (n=62) aller primär operierten Patientinnen erfolgte eine Lymphonodektomie. Hierbei fanden sich bei 25% (n=21) aller Fälle positiv befallene Lymphknoten (Abb. 10).

Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der Tumorklassifikation nach pTNM

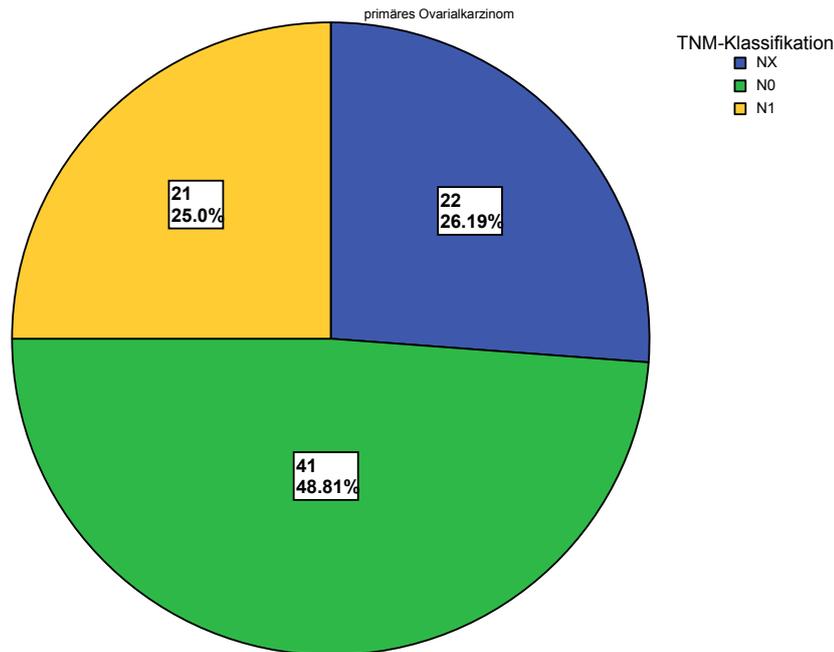
a) pT Stadien beim primären Ovarialkarzinom



b) pM Stadien beim primären Ovarialkarzinom



c) Lymphknotenbefall.Status beim primären Ovarialkarzinom



### 3.1.5 Grading

Hinsichtlich des Differenzierungsgrades (Tumorgrading) der einzelnen Ovarialkarzinome werden drei Grade unterschieden: Grad I (gut differenziert), Grad II (mässig differenziert) und Grad III (schlecht differenziert oder undifferenziert).

88 OC (52,4%) waren schlecht differenziert (Grad III), 65 Fällen (38,7%) mässig differenziert (Grad II) und 15 Fällen (8,9%) gut differenziert (Grad I). Für die statistische Auswertung wurden die Differenzierungsgrade I und II in einer Gruppe zusammengefasst. Die Häufigkeitsverteilung des Differenzierungsgrades der einzelnen Tumore ist in der folgenden Tabelle (Tabelle 8) aufgeführt:

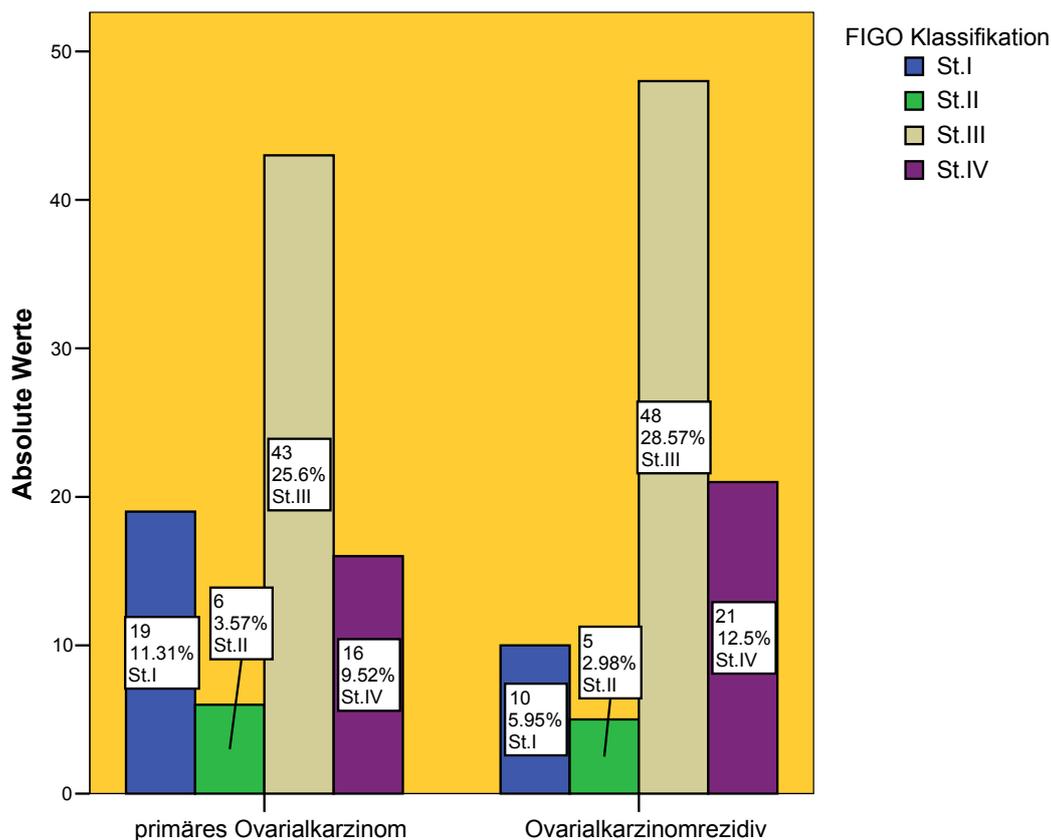
Tabelle 8: Differenzierungsgrad der Ovarialkarzinome

Differenzierungsgrad	Diagnose	
	primäres Ovarialkarzinom	Ovarialkarzinomrezidiv
Grad I n (%)	6 (3,6)	9 (5,3)
Grad II n (%)	36(21,4)	29 (17,3)
Grad III n (%)	42 (25)	46 (27,4)

### 3.1.6 Tumor-Stadieneinteilung nach FIGO Stadium

37 Fälle (22%) hatten bei der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms FIGO Stadium IV, 91 (54,2%) FIGO III, 11 (6,5%) FIGO II und 29 (17,3%) FIGO I (Abb. 11). Für die statistische Auswertung wurden die FIGO Stadien I und II in einer Gruppe und FIGO III und IV in anderer Gruppe zusammengefasst.

Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Tumorklassifikation nach FIGO



### 3.1.7 Lymphknotenstatus

Bei 92 Fällen (54,8%) wurde die Lymphonodektomie (pelvine± paraaortale) vorgenommen, davon wurden ein positiver Lymphknotenstatus in 45 Fällen (48,9%) und ein negativer Lymphknotenstatus in 47 Fällen (51,1%) histologisch nachgewiesen. Von den primären OC, 23 Fälle (37,5%) hatten einen positiven Lymphknotenstatus. Bei 36 primären OC (62,5%) wurde ein

negativer Lymphknotenstatus histologisch nachgewiesen, davon waren 22 im fortgeschrittenem FIGO Stadium und 13 im Frühstadium.

Bei 36 Patientinnen mit rezidiviertem OC war ein Lymphknotenstatus bei der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms bekannt. 24 (66,7%) hatten einen positiven Lymphknotenstatus und FIGO III-IV, nur 12 (33,3%) hatten einen negativen Lymphknotenstatus, davon 9 Fälle mit FIGO III-IV und 3 mit FIGO I-II. Auch für die rezidierte OC korrelierte der Lymphknotenstatus mit FIGO Stadium ( $p=0,03$ ).

### **3.1.8 CA-125 präoperativ**

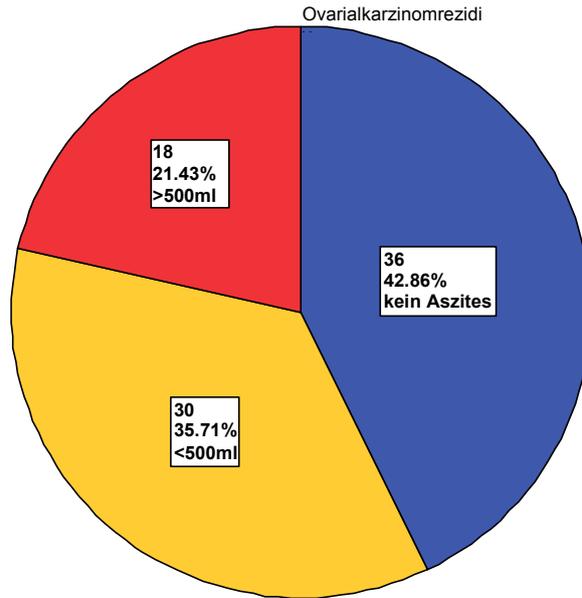
Der Tumormarker CA-125 wurde präoperativ bei 144 Patientinnen (85,7%) bestimmt. Der Durchschnittswert betrug 1213,57 U/ml (Median 257 U/ml, Range 5-15489). Für die statistische Auswertung wurden die Fälle in 2 Kategorien ( $\leq 100$  U/ml und  $>100$  U/ml) zusammengefasst. Es gab keine signifikante Expressionsunterschiede des Tumormarkers CA-125 im Serum zwischen primären und rezidivierten Ovarialkarzinome ( $p=0,33$ ).

### **3.1.9 Aszites**

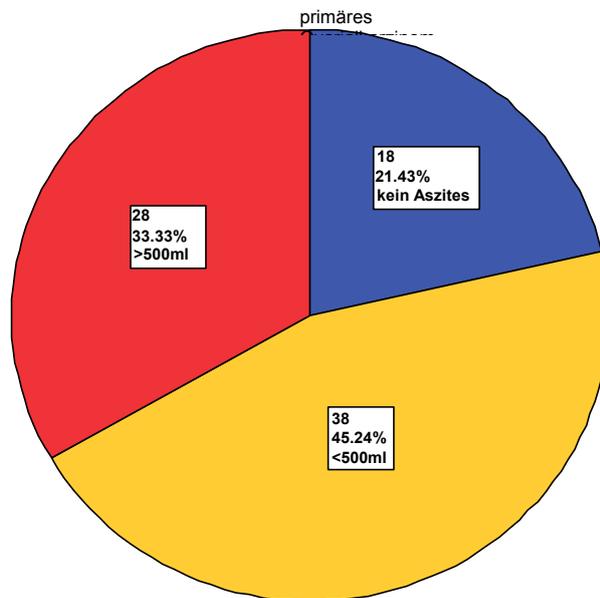
Bei insgesamt 78,6% ( $n=66$ ) aller Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom und 57,1% ( $n=48$ ) mit rezidiviertem Ovarialkarzinom lag intraoperativ Aszites vor (Abb.12). Die Peritonealkarzinose lag bei 59,5% ( $n=50$ ) primären Ovarialkarzinome und 72,6% ( $n=61$ ) Ovarialkarzinomrezidive vor. Für die statistische Auswertung wurden die Fälle in 3 Kategorien (Aszitesmenge  $<500$ ml,  $>500$ ml und kein Aszites) zusammengefasst.

Abb.12: Volumen des intraoperativ vorliegenden Aszites

a) Intraoperative Aszitesmenge beim Ovarialkarzinomrezidiv



b) Intraoperative Aszitesmenge beim primären Ovarialkarzinom



### 3.1.10 Chemotherapie

Von den 84 primär operierten Patientinnen wurden 80 chemotherapeutisch nachbehandelt (adjuvante First-line-Chemotherapie). Die Patientinnen erhielten vorwiegend platinhaltige Kombinationstherapien (N=78), in drei Fälle eine Carboplatin-Monotherapie. Betrachtet man alle chemotherapeutischen Behandlungen inklusive Progress und Rezidiv, wurden die Patientinnen mit bis zu vier verschiedenen Chemotherapien behandelt.

In vier Fällen war die Nachbehandlung nicht indiziert, da die Patientinnen sich im Stadium FIGO I (pT1a1, G1) befanden und demnach die Tumorkapsel intakt war. Nach der First-line-Chemotherapie wurden in 55 Fällen eine Rezidivfreiheit > 6 Monate (Platin-sensitiv) und in 17 Fällen eine Rezidivfreiheit < 6 Monate (Platin-resistent) dokumentiert. In 7 Fällen kam es zu einer Progredienz.

Von den 84 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv wurden nach der Erstdiagnose vorwiegend mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie behandelt, 8 Fälle erhielten eine nicht-platinhaltige Therapie.

Nach der First-line Chemotherapie wurden in 54 Fällen ein sensitives und in 22 Fällen ein Platin-resistentes Response dokumentiert. Eine Second-line Chemotherapie erhielten 72 Patientinnen, davon 15 eine Topotecan-Monotherapie, 30 eine Topotecan-Kombinationstherapie, 4 Caelyx, 1 Treosulfan und 22 eine Reinduktionstherapie mit einer platinhaltiger Kombinationstherapie. In der Third-line Chemotherapie wurden folgende Therapien dokumentiert: für 17 Fälle Caelyx, für 10 Topotecan-Monotherapie, für 7 Fälle Treosulfan, 3 Gemcitabine, und 6 platinhaltige Mono-/Kombinationstherapien. 31 Patientinnen erhielten eine vierte Linie und 18 eine fünfte Chemotherapie.

### 3.1.11 Multivariate Analyse der prognostischen Faktoren

#### 3.1.11.1 Univariate Analyse des Überlebens in Abhängigkeit der klinischen Faktoren

Die Beobachtungszeit (Follow-up), definiert als die Zeit von der Operation bis zum Endpunkt der Studie, betrug im Mittelwert 40,31 Monate mit einem 95% CI von 34,8-45,8 % und im Median 30 Monate (Range 0-45,8), mit einem 95 % CI von 27,11-32,88%. Follow-up Daten waren von insgesamt 165 Patientinnen (98,2%) verfügbar. Während der Beobachtungszeit sind 64 Patientinnen (38,1%) verstorben, davon 10 (15,6%) Patientinnen (9 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv und 1 mit primärem Ovarialkarzinom) postoperativ (innerhalb 30 Tage nach der Operation) aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens und 54 (84,4%) wegen Tumorprogression. Von den 104 überlebenden Patientinnen erhielten 18 (16,36%) am Ende der Beobachtung ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms.

Das Gesamtüberleben (postoperativ) der 168 Patientinnen mit OC betrug im Mittelwert 36,4 Monate mit 95%CI [32,1-40,7] und Median 39 Monate. Das rezidivfreie Überleben war 31,8 Monate (Mittelwert) mit 95%CI [27,12-36,55] bzw. 22 Monate (Median) mit 95%CI [17,12-26,88] (Tabelle 9). Bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom zeigten sich wesentlich bessere Rezidivfreie- und Gesamtüberlebenszeiten im Vergleich mit Patientinnen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom ( $p < 0,0001$ ).

Tabelle 9: Rezidivfreies- und Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

	N	Gesamtüberleben		Rezidivfreies Überleben	
		Median	95%CI p<0,0001	Median	95%CI p<0,0001
Primäres OC	84	Nicht erreicht		33	-
OC-Rezidiv	84	20	12-28	15	12,18-17,82

- **Alter**

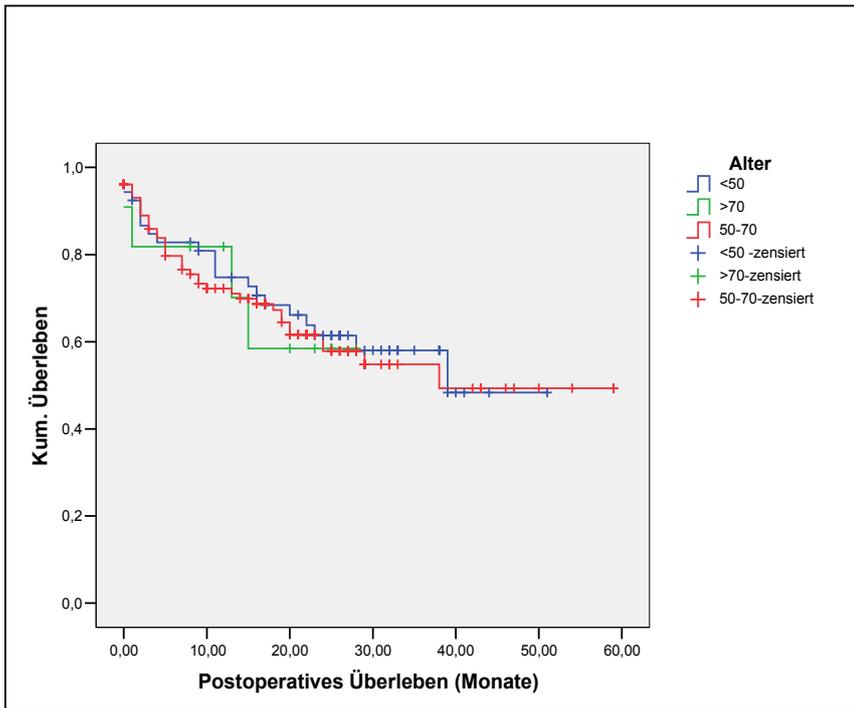
Eine Überlebensanalyse für das Gesamt - und rezidivfreie Überleben zeigte Unterschiede zwischen den Altersgruppen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Alter

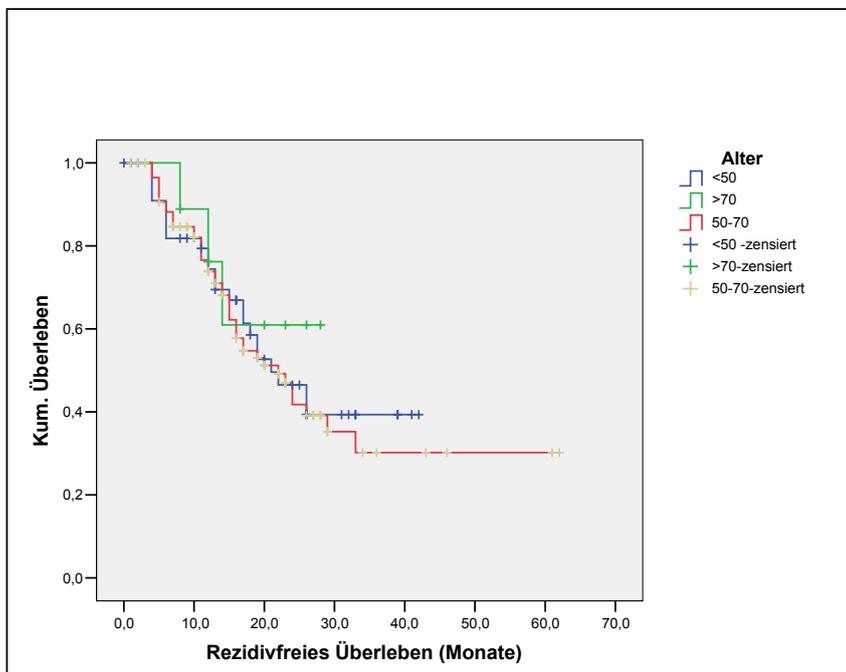
Altersgruppe	N	Gesamtüberleben p=0,95		Rezidivfreies Überleben p=0,73	
		Median	95%CI	Median	95%CI
<b>Alle OC</b>					
≤50 Jahre	53	39	27-39	21	14,34-27,65
51-70 Jahre	104	38	30,3-41,54	22	16,04-27,95
>70 Jahre	11	19	13,13-26,3	21	15,8-27,36
<b>Primäres OC</b>		p=0,73		Nicht erreicht	p=0,46
• ≤50 Jahre	22	35	29,83-40,83		-
• 51-70 Jahre	54	44,5	37,58-51,42	29	18,93-39,06
• >70 Jahre	8	21	17,15-25,5	12	-
<b>OC Rezidiv</b>		p=0,57			p=0,37
• ≤50 Jahre	31	22	12,7-31,3	17	-
• 51-70 Jahre	49	14	0,57-27,4	24	-
• >70 Jahre	3	1	0-2,6	0	-

Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit vom Alter

a) Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter



b) Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter



- **Postoperativer Tumorrest**

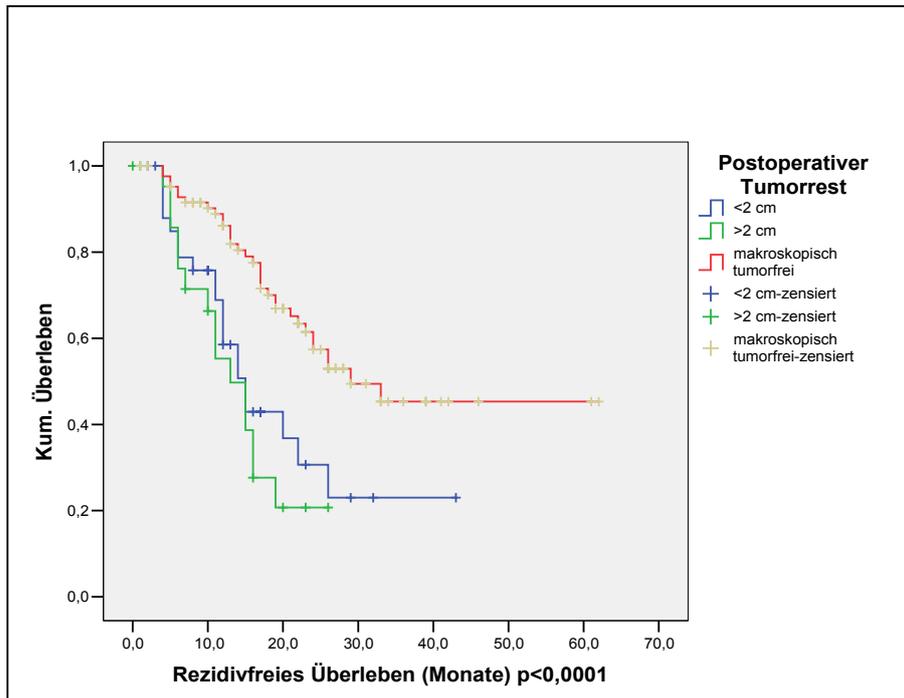
Das rezidivfreie und Gesamtüberleben für Patientinnen mit primärem und rezidierten Ovarialkarzinom ohne Tumorrest war signifikant besser als das der Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest kleiner oder grösser als 2 cm (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einfluss des postoperativen Tumorrests auf das Überleben

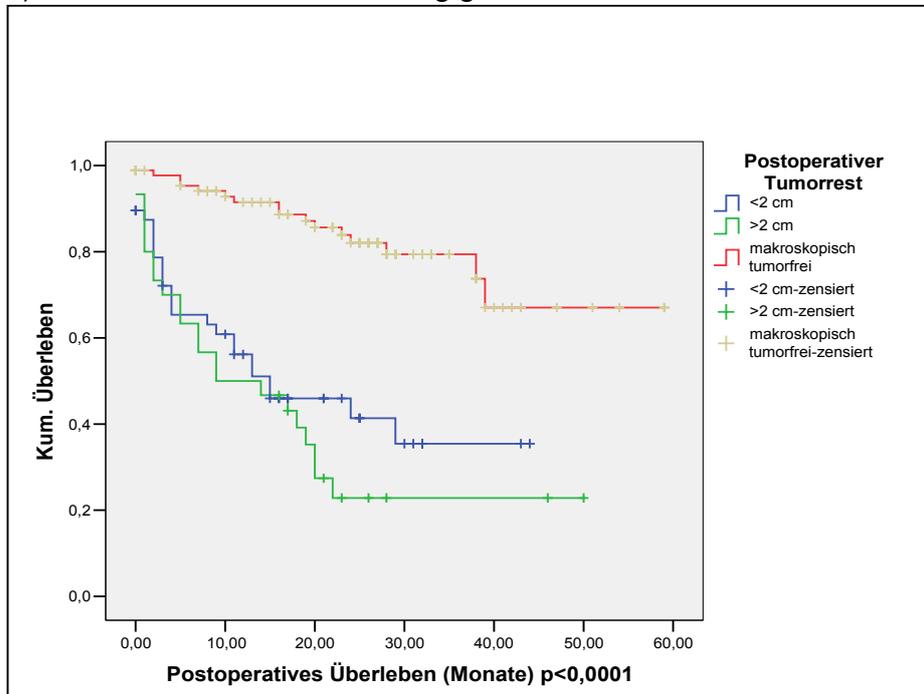
Postoperativer Tumorrest	N	Gesamtüberleben			Rezidivfreies Überleben		
		Median	95%CI	p	Median	95%CI	P
<b>Alle OC</b>							
Tumorfrei	89	p<0,0001			p<0,0001		
Tumorrest	78	47	42,3-52,57		29	-	
		21	16,14-25,86		15	12,9-17,04	
Tumorfrei	89	p<0,0001			p<0,0001		
<2 cm	48	47	-		29	-	
>2 cm	30	15	1,9-28,1		15	11,48-18,51	
		9	0-22		13	7,6-18,38	
<b>Primäres OC</b>							
Tumorfrei	55	Nicht erreicht		<0,0001	Nicht erreicht		0,003
<2 cm	20	Nicht erreicht			22	12,31-31,68	
>2 cm	9	18	0-39,96		16	5,74-26,5	
<b>OC-Rezidiv</b>							
Tumorfrei	34	17	9-25	<0,0001	19	13,05-24,94	0,03
<2 cm	28	9	0-22,45		11	3,42-18,57	
>2 cm	21	4	0-9,72		11	5,5-16,5	

Abb. 14: Rezidivfreies- und Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorrest

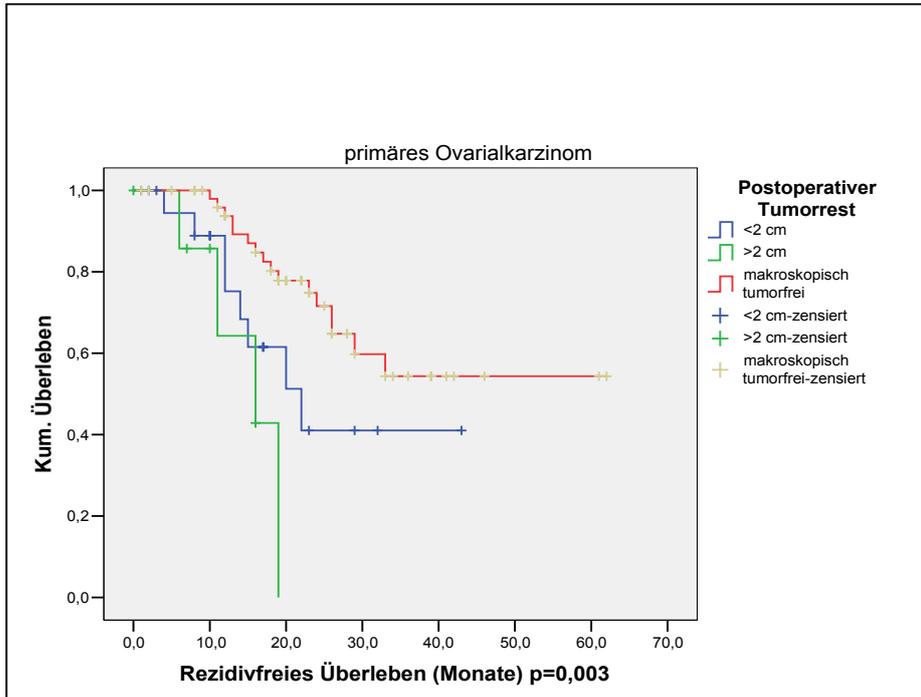
a) Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrest beim Gesamtkollektiv



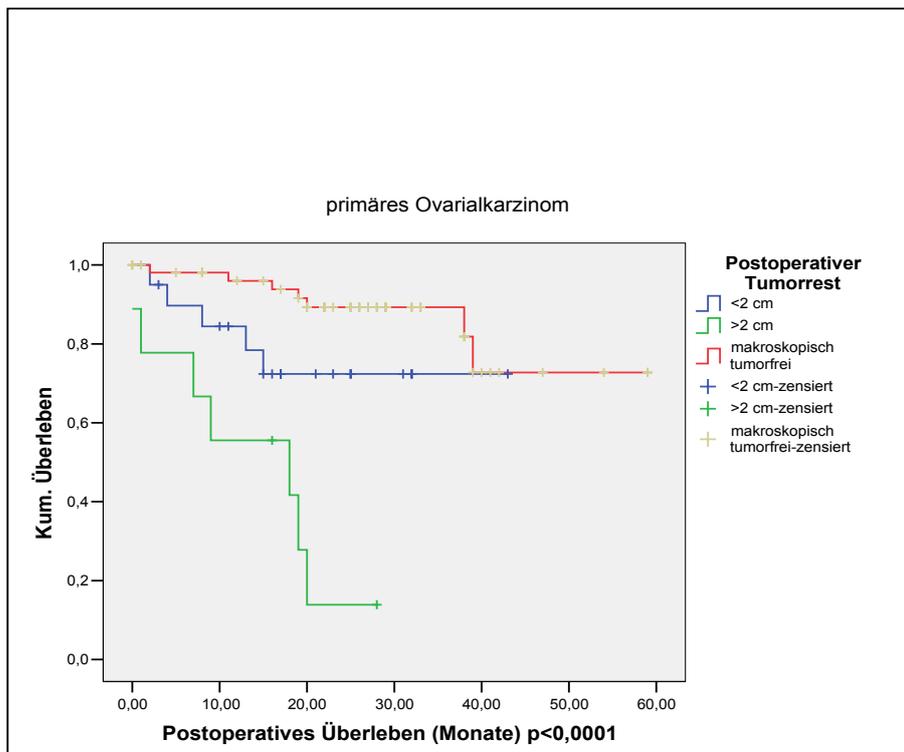
b) Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorrest beim Gesamtkollektiv



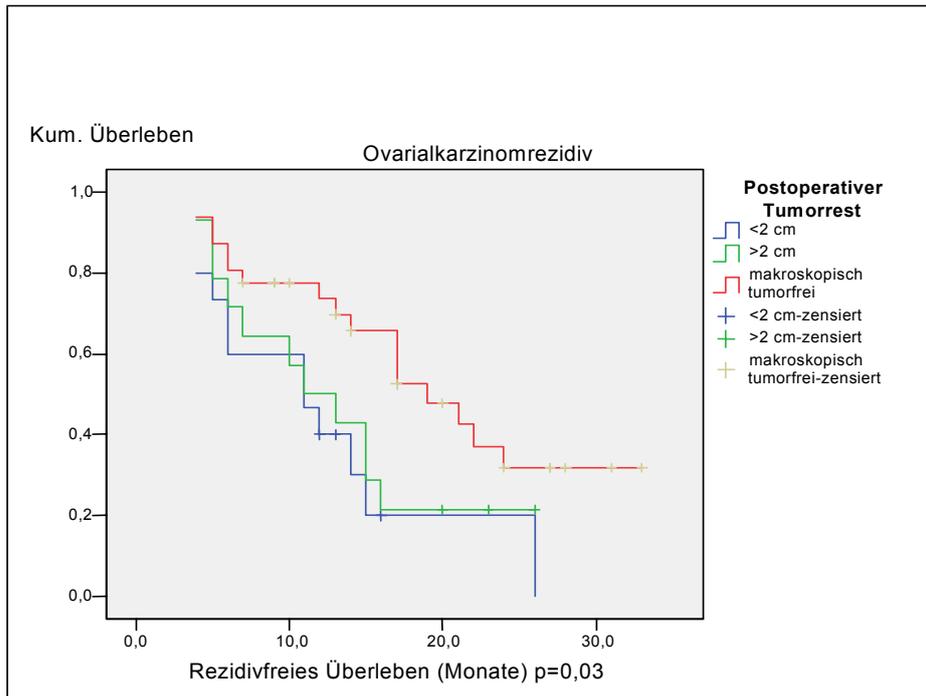
c) Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrest beim primären Ovarialkarzinom



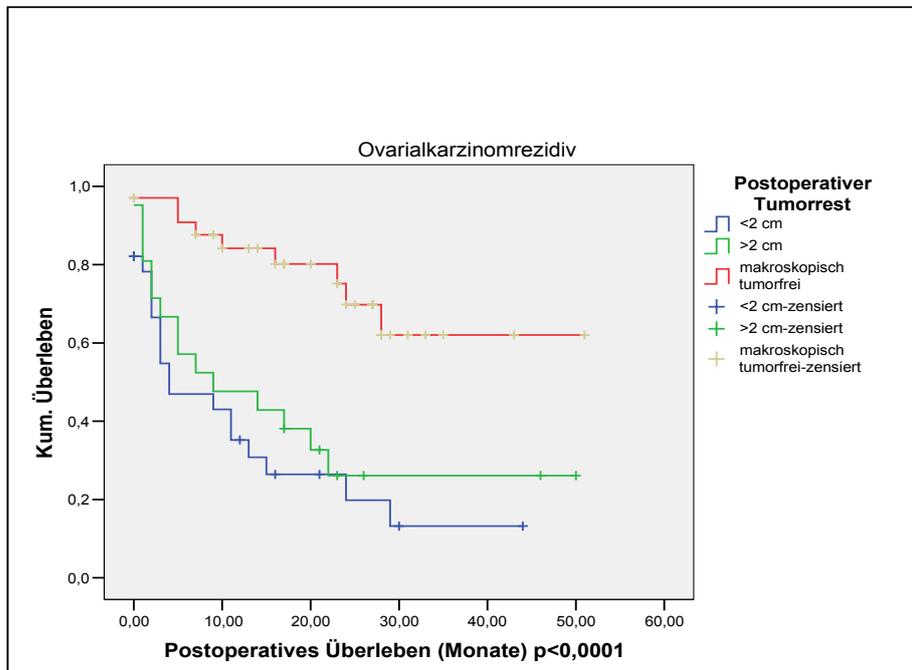
d) Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorrest beim primären Ovarialkarzinom



e) Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrest beim Ovarialkarzinomrezidiv



f) Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorrest beim Ovarialkarzinomrezidiv



- **Histologie**

Es gab keine signifikante Unterschiede zwischen serös-papillären und sonstigen Tumoren hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (22 Monate, 95%CI [16,96-27,03] vs. 22 Monate, 95%CI [0,63-24,37],  $p=0,75$ ) und des Gesamtüberlebens (39 Monate, 95%CI [31,5-40,93] vs. 37 Monate, 95%CI [27,17-47-81],  $p=0,9$ ).

- **Differenzierungsgrad**

Die Überlebensanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen gut und schlecht differenzierte Ovarialkarzinome betreffend das rezidivfreie Überleben (22 Monate, 95%CI [11,5-32,5] vs. 23 Monate, 95%CI [18,34-27,65],  $p=0,38$ ) und das Gesamtüberleben (32 Monate, 95%CI [27-36,6] vs. 30 Monate, 95%CI [23,46-42],  $p=0,81$ ).

- **FIGO**

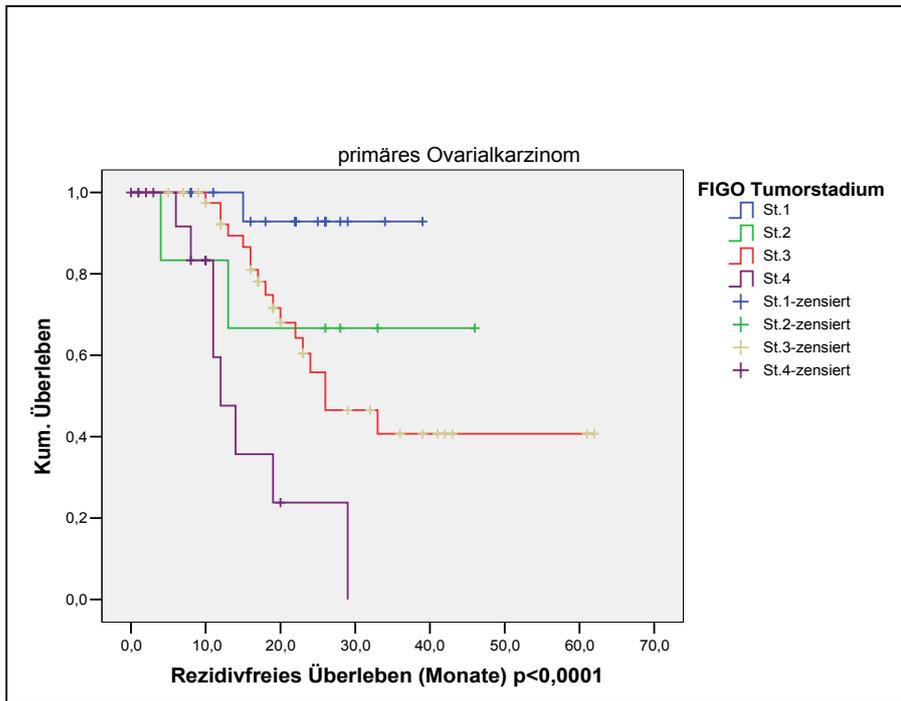
Bei den primären Ovarialkarzinomen zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit von FIGO-Stadieneinteilung (Tabelle 12).

Tabelle 12: Einfluss der Stadieneinteilung nach FIGO auf das Überleben

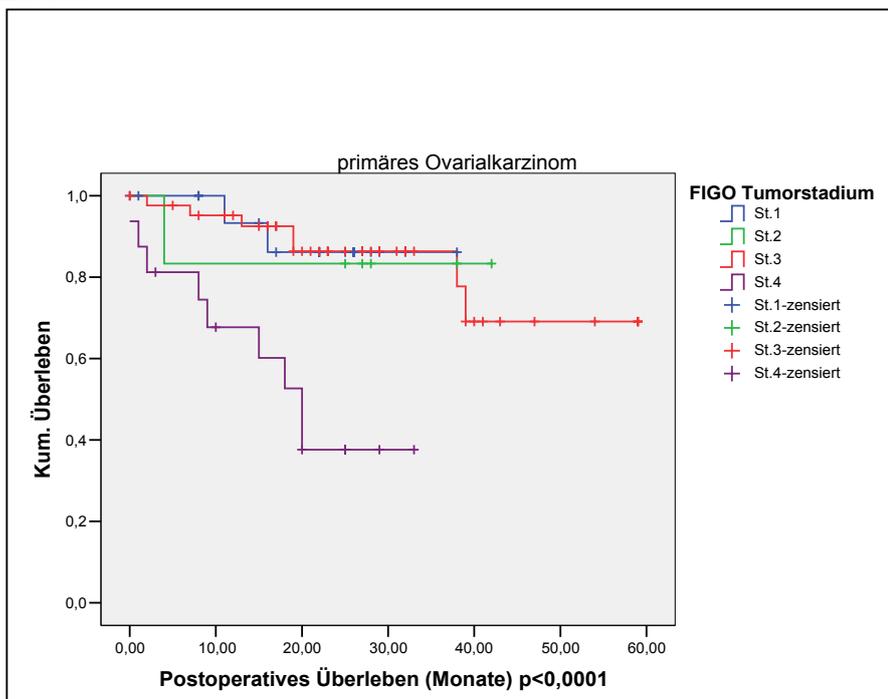
FIGO Stadien	N	Gesamtüberleben			Rezidivfreiesüberleben $p=0,007$		
		Median	95%CI	P	Median	95%CI	P
<b>Primäres OC</b>							
FIGO I	19	Nicht erreicht		<0,0001	37	34,04-40,52	<0,0001
FIGO II	6	Nicht erreicht			33	19,2-47,8	
FIGO III	43	Nicht erreicht			26	14,6-37,4	
FIGO IV	16	20	14,34-25,65		12	7,8-16,13	

Abb. 15: Rezidivfreies-und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FIGO

a) Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von FIGO beim primären Ovarialkarzinom



b) Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FIGO beim primären Ovarialkarzinom



- **Lymphknotenstatus**

Von den 84 primären Ovarialkarzinomen hatten 35 Fälle (41%) einen metastasenfremen Lymphknotenstatus und ein besseres rezidivfreies Überleben (33 Monate, 95% CI [22-44] vs. 20 Monate, 95%CI [12,55-34,5]  $p=0,9$ ) bzw. Gesamtüberleben im Vergleich mit den 21 Fälle (24,1%) mit metastasierten Lymphknoten (46,7 Monate, 95%CI [40-52,25] vs. 42 Monate, 95% CI [32-53,6],  $p=0,11$ ).

- **Response Status nach der platinhaltiger Chemotherapie**

Bei den 84 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv zeigten sich signifikante Überlebensunterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von dem Responsestatus nach der platinhaltigen First-line Chemotherapie ( $p=0,01$ ). Das Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer Rezidivfreiheit > 6 Monate nach der First-line-Chemotherapie (Platin-sensitiv) war signifikant besser als das der Patientinnen mit einer Rezidivfreiheit < 6 Monate (Platin-resistent).

- **Präoperativer CA125**

Erhöhte Tumormarkerkonzentrationen zeigten in der univariate Überlebensanalyse ein schlechteres rezidivfreies- und Gesamtüberleben (Tabelle 13).

Tabelle 13: Überlebensunterschiede in Zusammenhang mit dem Tumormarker CA-125

CA-125 IN SERUM (U/ML)	N	REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN			GESAMTÜBERLEBEN		
		MEDIAN	95%CI	P	MEDIAN	95%CI	P
<b>Alle OC</b>							
• ≤100 U/ml	38	26	-	0,02	38 [31-44,8]	0,11	
• >100 U/ml	107	20 [15,23-24,76]			29 [28-39,3]		

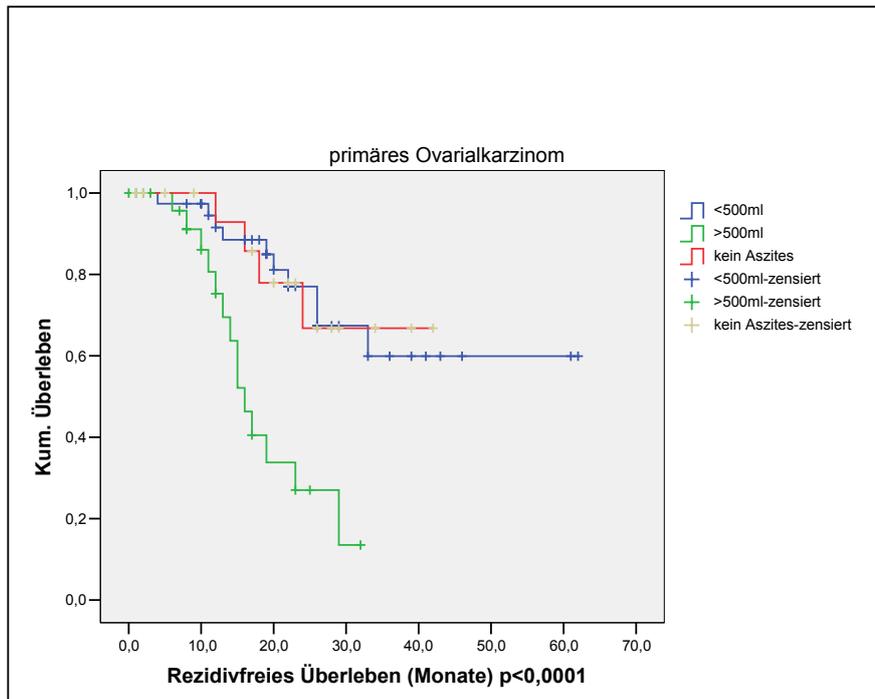
<b>Primäres OC</b>			
• ≤100 U/ml	18	Nicht erreicht	37,8 [32,17-43,47]
• >100 U/ml	55	29 [20-46,18]	45,4 [39,31-51,5]
			0,04
			0,24
<b>OC Rezidiv</b>			
• ≤100 U/ml	20	17 [13,51-20,18]	28 -
• >100 U/ml	52	14 [10,25-17,74]	11 [0-23]
			0,12
			0,12

- **Aszites**

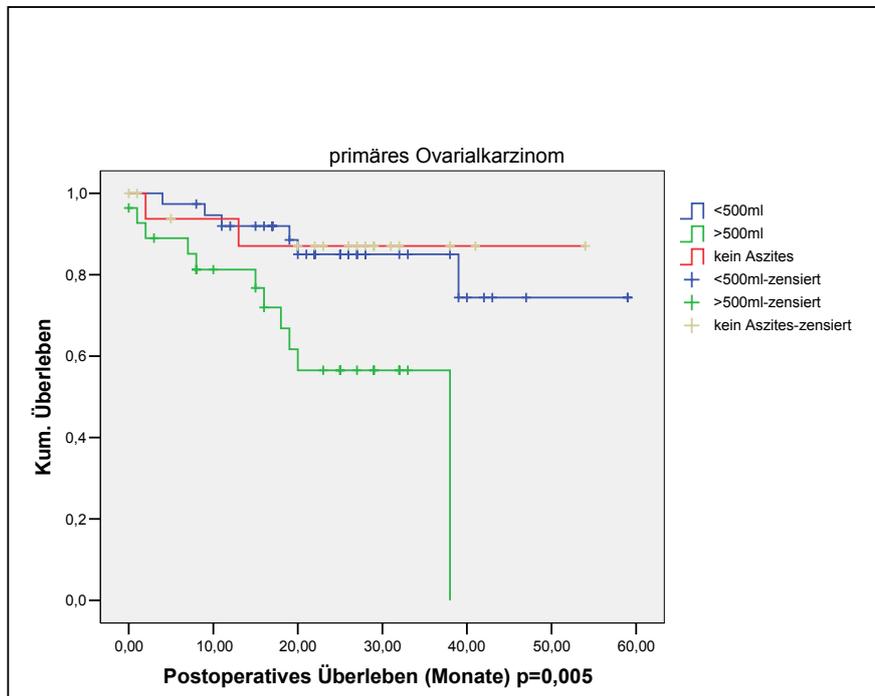
Die Patientinnen mit einer Aszitesmenge grösser als 500 ml (46 Fälle, 27,4%) hatten ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben (15 Monate, 95%CI [13,06-16,94],  $p=0,005$ ) und Gesamtüberleben (19,48 Monate, 95%CI [14,87-24,1],  $p=0,001$ ) im Vergleich mit den Patientinnen mit einer Aszitesmenge kleiner als 500 ml (68 Fälle, 40,5%) (rezidivfreies Überleben 33 Monate, 95%CI [30-44,43] bzw. Gesamtüberleben 41,22 Monate, 95%CI [34,93-47,51]) und mit den Patientinnen die keinen Aszites hatten (54 Fälle, 32,1%) (rezidivfreies Überleben 21 Monate, 95%CI [12,27-29,72] bzw. Gesamtüberleben 38 Monate, 95%CI [32-44,64]) (Abb. 16).

Abb.16: Rezidivfreies- und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Aszites

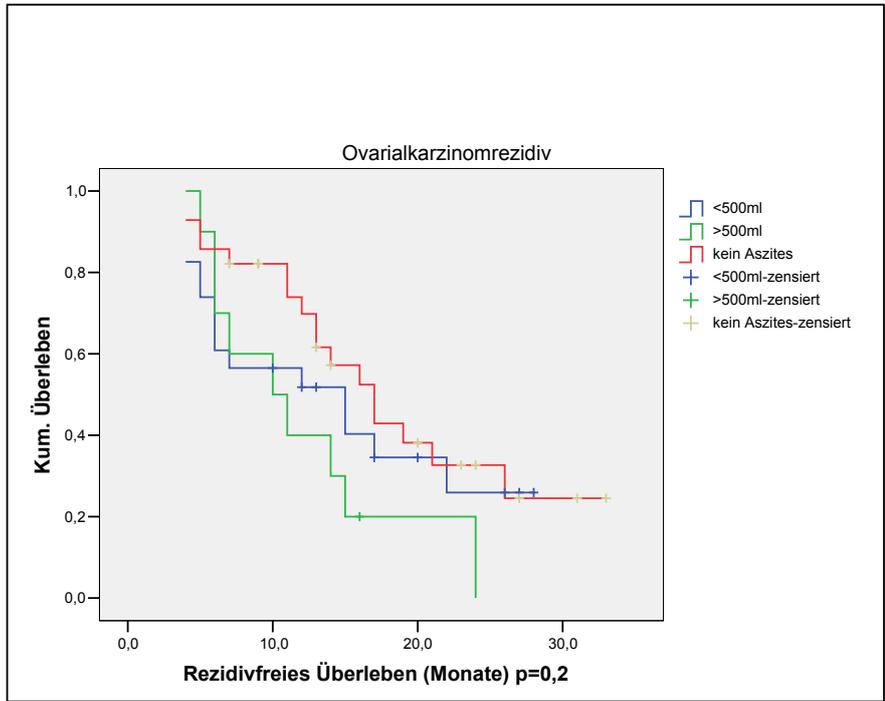
a) Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Aszites beim primären Ovarialkarzinom



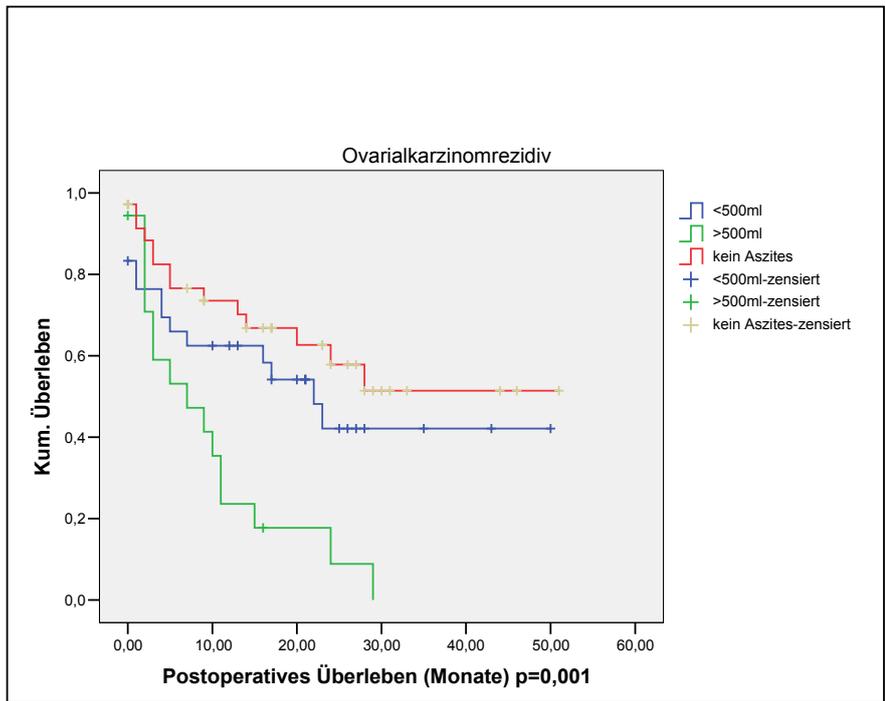
b) Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Aszites beim primären Ovarialkarzinom



c) Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Aszites beim Ovarialkarzinomrezidiv



d) Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Aszites beim Ovarialkarzinomrezidiv



### 3.1.11.2 Multivariate Analyse

Eine unabhängige prognostische Wertigkeit von verschiedenen klinischen, etablierten prognostischen Faktoren wurde mittels einer multivariaten Cox Regressionsanalyse untersucht. Nur der postoperativer Tumorrest und die Aszitesmenge zeigten unabhängige prognostische Bedeutung (Tabelle 14).

Tabelle 14: Cox Regression-klinische Faktoren

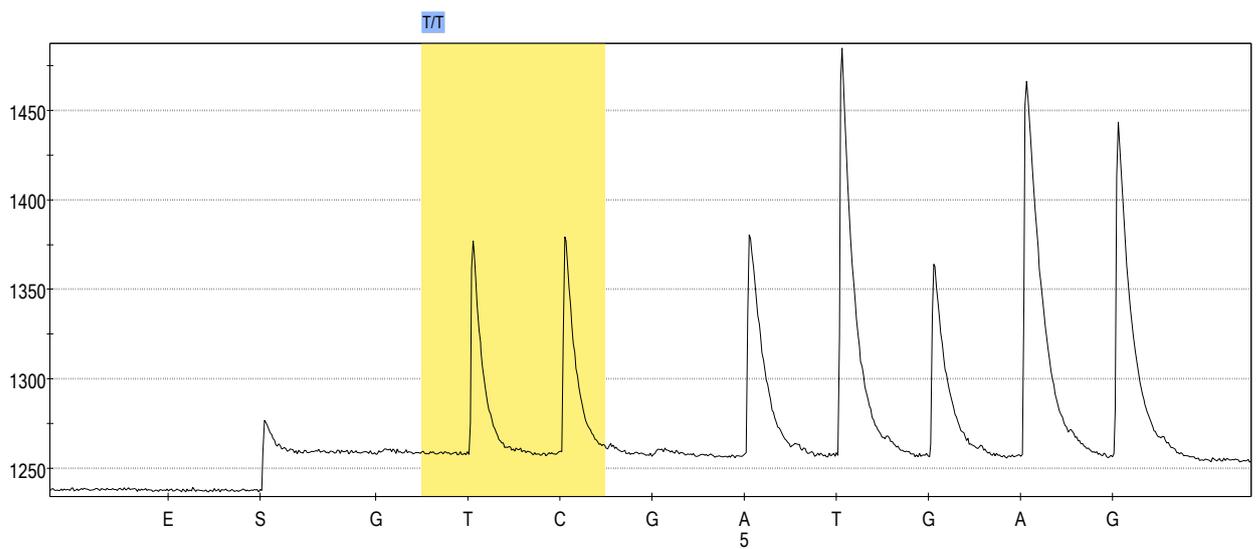
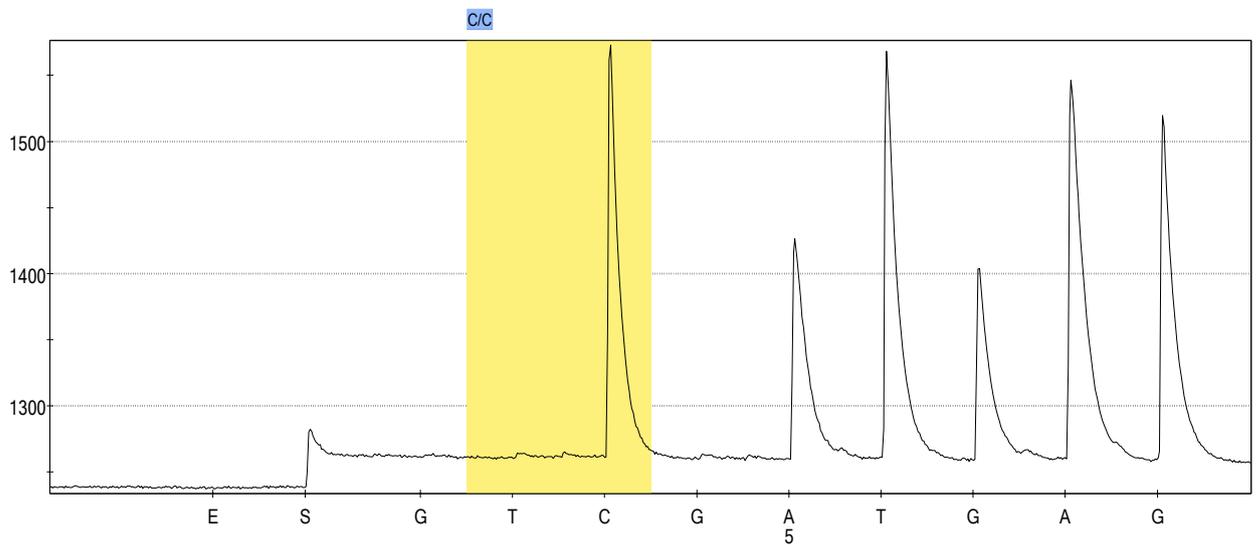
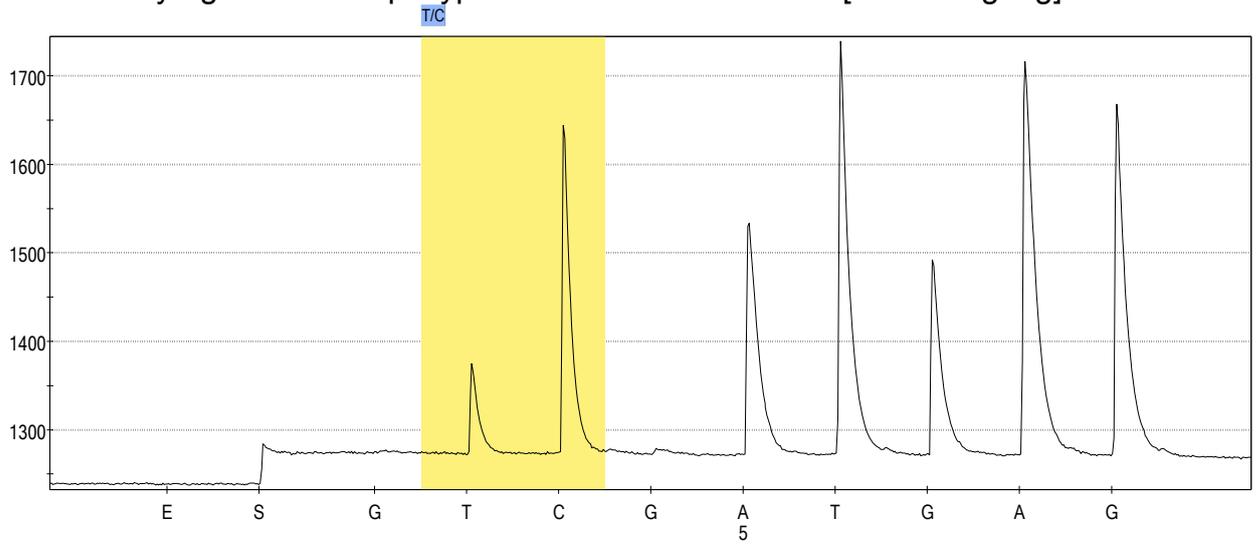
Parameter	Gesamtüberleben			Rezidivfreies Überleben		
	HR	95%CI	p	HR	95% CI	p
<b>Postoperativer Tumorrest</b>	<b>0,27</b>	<b>0,14-0,51</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,59</b>	<b>0,33-1,5</b>	<b>0,04</b>
<b>Aszitesmenge</b>	<b>0,51</b>	<b>0,27-0,96</b>	<b>0,03</b>	<b>0,48</b>	<b>0,25-0,92</b>	<b>0,02</b>
<b>FIGO</b>	0,93	0,37-2,34	0,88	<b>0,35</b>	<b>0,14-0,9</b>	<b>0,03</b>
Histologie	0,78	0,38-1,62	0,51	0,51	0,24-1,08	0,08
Alter	0,71	0,22-2,28	0,57	0,5	0,45-5,05	0,5

## 3.2. Polymorphismus von IL-1 $\alpha$ und IL-1 $\beta$ bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

### 3.2.1 IL-1 $\alpha$ Gene Polymorphismus (IL-1 A) in -889 Locus beim OC

Bei 147 Patientinnen mit OC wurde der Polymorphismus von IL-1  $\alpha$  Gene in -889 Locus mit der Pyrosequencingmethode untersucht. 65 Fälle (44,2%) zeigten einen C/C Genotyp am -889 Locus, 68 (46,3%) einen T/C Genotyp und 14 (9,5%) einen T/T Genotyp (Abb. 17).

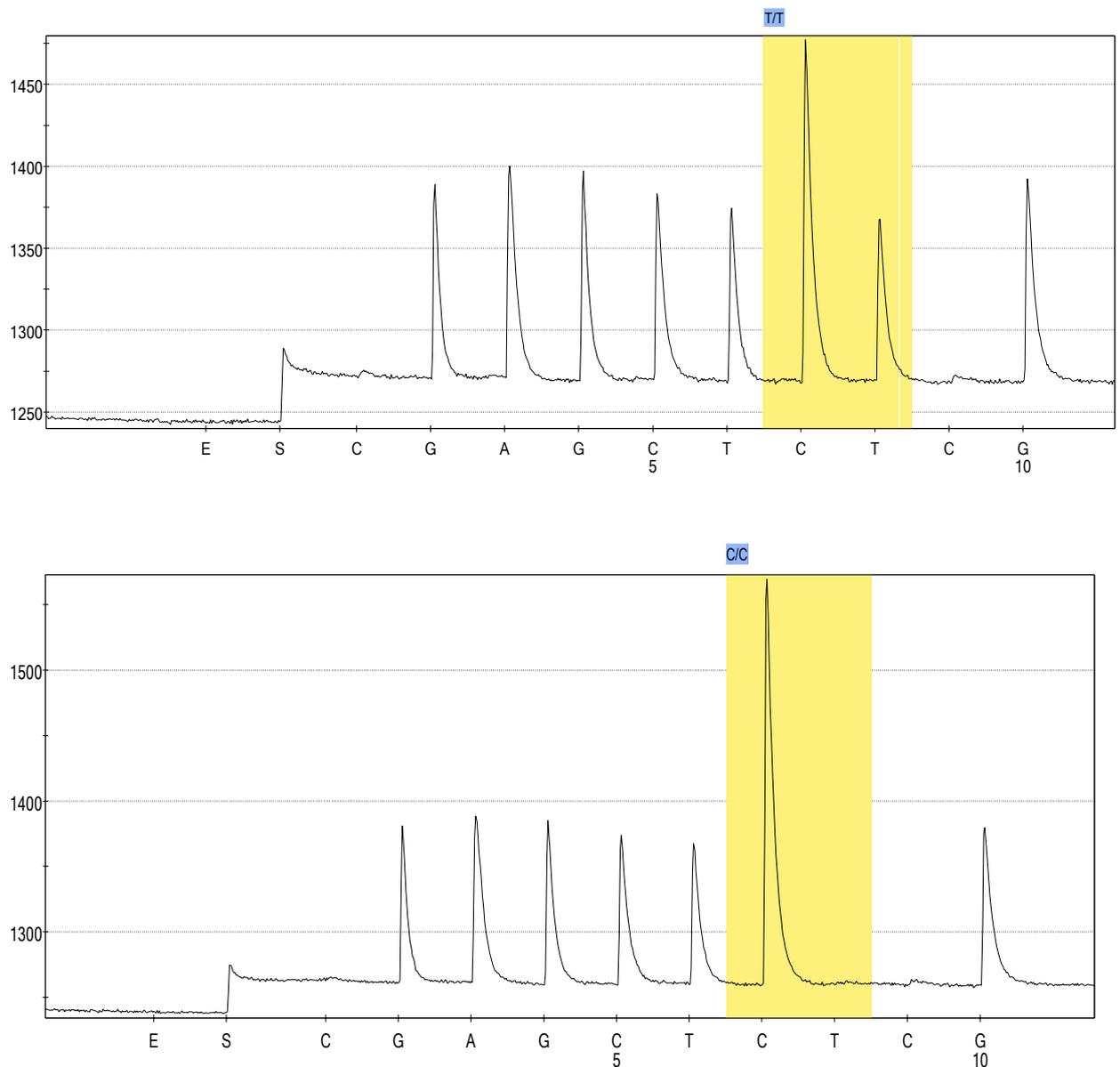
Abb. 17: Pyrogrammen-Haplotypen am -889 IL-1 A Locus [T/C Übergang]

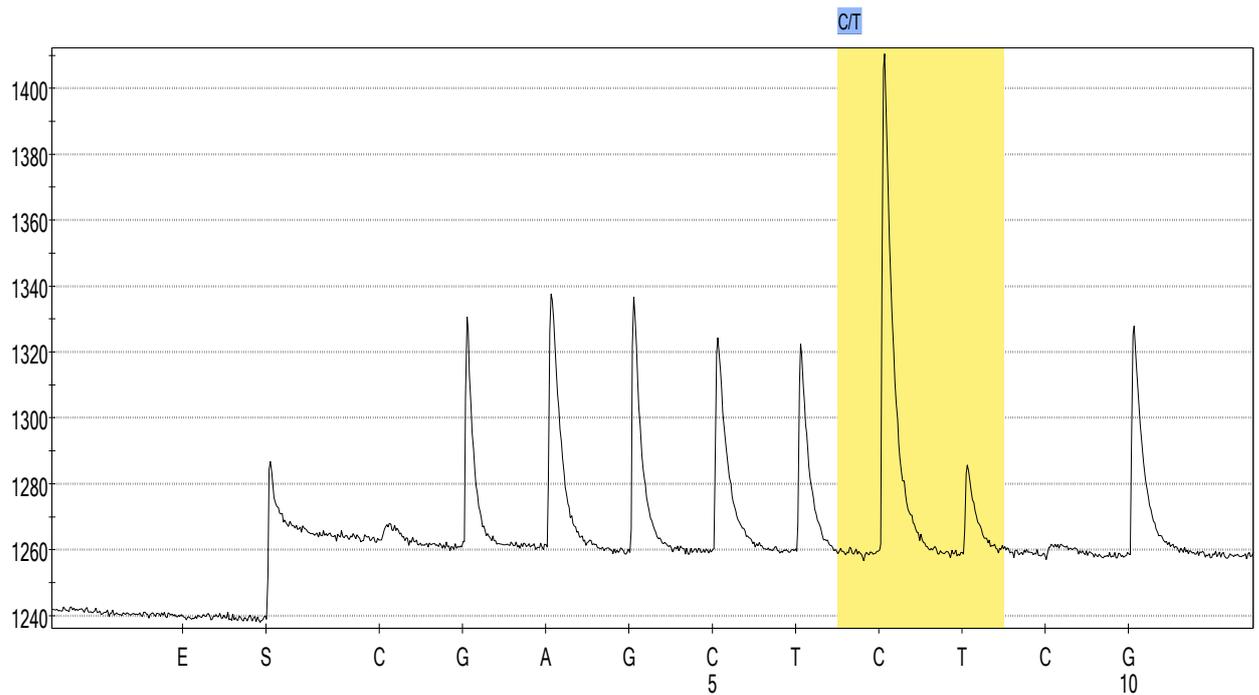


### 3.2.2 IL-1 $\beta$ Gene Polymorphismus (IL-1 B) in -511 Locus beim OC

Bei 145 Patientinnen mit OC wurde der Polymorphismus von IL-1  $\beta$  Gene in -511 Locus mit der Pyrosequencingsmethode untersucht. 62 Patientinnen (42,1%) zeigten einen C/C Genotyp am -511 Locus, 64 (44,1%) einen C/T Genotyp und 19 (13,1%) einen T/T Genotyp (Abb. 18).

Abb.18: Pyrogrammen-Haplotypen am-511 IL-1 B Locus [C/T Übergang]





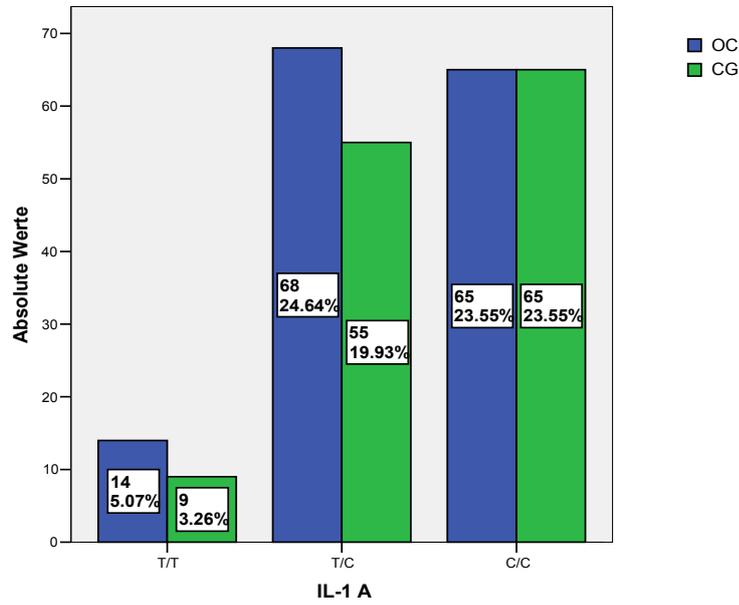
### 3.2.3 IL-1 $\alpha$ und IL-1 $\beta$ Gene Polymorphismus beim OC im Vergleich mit CG

Bei 28 Frauen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und 101 gesunden Frauen wurden die IL-1 A und IL-1 B Polymorphismen untersucht, um die Allelen- und Genotypenhäufigkeiten zwischen OC und CG zu vergleichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen OC und CG bezüglich zu den Allelen- und Genotypenhäufigkeiten (Abb.19).

Die Verteilung von den Genotypen bei OC und CG ist für die beiden Polymorphismen in Hardy-Weinberg Gleichgewicht und zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,52$ , bzw.  $p=0,78$ ) (Tabelle 15).

Abb.19: IL-1 A und IL-1 B Genotypen: Vergleich zwischen OC und CG

a) IL-1 A Genotyp



b) IL-1 B Genotyp

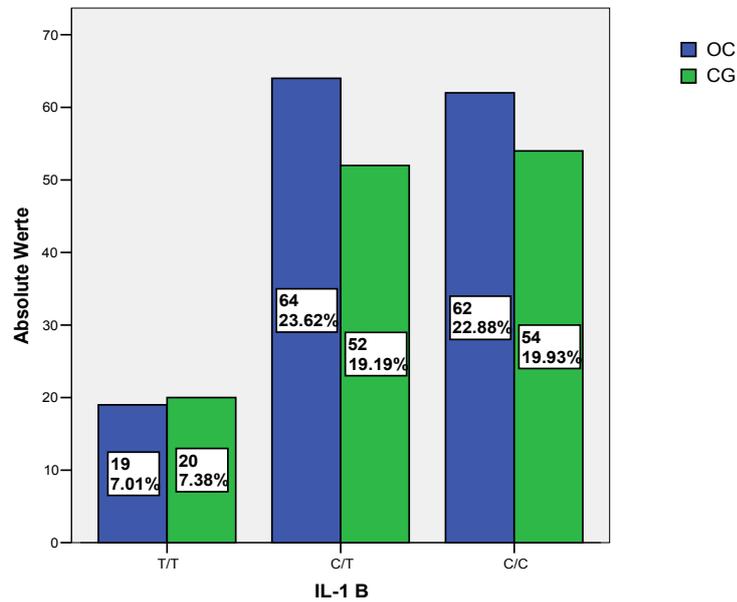


Tabelle 15: Genotypen und Allelenhäufigkeiten von IL-1A und IL-1 B Promoter beim OC und CG

	OC N (%)	CG N (%)	OR (95% CI)	P Wert
IL-1 A –889 Genotypen				
C/C	65(44,2%)	65(50,4%)	0,87(0,68-1,12)	0,52*
T/C	68(46,3%)	55(42,6%)	0,96(0,84-1,11)	
T/T	14(9,5%)	9(7%)	1,21(0,56-2,62)	
T/C±T/T	82(55,8%)	64(49,6%)	1,12(0,89-1,4)	0,3*
Allelenhäufigkeiten				
C	198(67,3%)	185(71,7%)		0,4*
T	96(32,4%)	73(28,3%)		
IL-1 B –511 Genotypen				
C/C	62(42,1%)	54(42,9%)	0,99(0,75-1,31)	0,78*
C/T	64(44,1%)	52(41,3%)	0,82(0,48-1,41)	
T/T	19(13,1%)	20(15,9%)	1,06(0,88-1,28)	
C/T±T/T	83(57,2%)	72(57,1%)	1,00(0,81-1,23)	0,98*
Allelenhäufigkeiten				
C	188(64%)	160(63,5%)		0,6*
T	102(36%)	92(36,5%)		

\*p Wert berechnet mittels Chi Quadrat Test nach Pearson , 2 seitig

### 3.2.4 Korrelationen von Polymorphismen mit klinischen, „konventionellen“ Faktoren

Die IL-1 A, IL-1 B Genotypen haben sich mit den klinischen konventionellen Faktoren (FIGO Stadium, histologischer Differenzierungsgrad und histologischer Typ, Lymphknotenstatus, postoperativer Tumorrest, Aszitesmenge, Alter bei der Erstdiagnose, Rezidivstatus) nicht signifikant korreliert (Tabelle 16, 17).

Tabelle 16: IL-1 A Genotypen in Zusammenhang mit den klinischen konventionellen Faktoren

## Ergebnisse

Klinische Faktoren	IL-1 A –889 LOCUS									P♦
	T/T*		T/C*		C/C*		T/C±T/T*			
	N(%)	OR (95% CI)	N(%)	OR (95% CI)	N(%)	OR (95% CI)	N(%)	OR (95% CI)		
FIGO										
I-II	3 (2%)	1,04 [0,32-3,32]	14 (9,5%)	0,99 [0,77-1,26]	18 (12,2%)	1,22 [0,83-1,8]	0,61	17 (11,6%)	0,83 [0,57-1,21]	0,32
III-IV	11 (7,5%)		54 (36,7%)		47 (32%)			65 (44,2%)		
Grading										
I-II	7 (4,8%)	1,05 [0,4-2,72]	33 (22,4%)	0,99 [0,81-1,2]	33 (22,4%)	1,04 [0,72-1,5]	0,9	40 (27,2%)	1,08 [0,56-2,07]	0,81
III	7 (4,8%)		35 (23,8%)		35 (23,8%)			42 (28,6%)		
Histologie										
serös-papillär	13 (8,8%)	2,2 [0,32-15,5]	57 (38,8%)	0,88 [0,72-1,08]	54 (36,7%)	0,91 [0,56-1,46]	0,65	70 (47,6%)	0,8 [0,34-2,05]	0,7
andere	1 (0,7%)		11 (7,5%)		11 (7,5%)			12 (28,6%)		
LN Status										
negativ	4 (5,1%)	0,95 [0,27-3,26]	16 (20,3%)	1,01 [0,73-1,4]	19 (24,1%)	0,92 [0,6-1,28]	0,9	20 (49,4%)	0,86 [0,35-2,07]	0,73
positiv	4 (5,1%)		15 (19%)		21 (26,6%)			40 (50,6%)		
Postop. Tumorrest										
tumorfrei	7 (4,8%)	0,74 [0,28-1,92]	40 (27,2%)	1,06 [0,86-1,3]	34 (23,1%)	0,9 [0,62-1,28]	0,7	47 (32%)	0,81 [0,42-1,57]	0,54
>0 cm	7 (4,8%)		28 (19%)		31 (21,1%)			35 (23,8%)		
Aszites Menge										
keiner	2 (1,4%)	0,24 [0,05-1,03]	31 (21,1%)	1,24 [1,03-1,49]	23 (15,6%)	0,89 [0,6-1,3]	0,07	33 (22,4%)	0,81 [0,41-1,59]	0,54
<>500 ml	12 (8,2%)		37 (25,2%)		42 (28,6%)			49 (33,3%)		
Alter bei ED										
≤55 Jahre	5 (3,4%)	0,78 [0,28-2,13]	29 (19,9%)	1,05 [0,86-1,27]	36 (24,7%)	1,39 [0,96-2,02]	0,18	34 (23,3%)	1,8 [0,93-3,51]	0,07
>55 Jahre	9 (6,2%)		39 (26,7%)		28 (19,2%)			48 (32,9%)		

## Ergebnisse

Rezidivstatus	kein Rezidiv 6 (4,1%)	1,8 [0,7-4,6]	18 (12,2%)	0,87 [0,67-1,12]	26 (17,7%)	1,29 [0,9-1,85]	0,2	24 (16,3%)	1,61 [0,81-3,2]	0,54
Rezidiv eingetreten	8 (5,4%)		50 (34%)		39 (26,5%)			58 (39,5%)		
<b>Tabelle 17: IL-1 B Genotypen in Zusammenhang mit den klinischen konventionellen Faktoren</b>										
Klinische Faktoren	IL-1 B -511 LOCUS									
	T/T*	C/T*		C/C*		P♦	C/T±T/T*			
	N(%)	OR (95% CI)	N(%)	OR (95% CI)	N(%)	OR (95% CI)		N(%)	OR (95% CI)	
FIGO										
I-II	4 (2,8%)	1,8 [0,7-4,6]	13 (9%)	0,87 [0,67-1,12]	18 (12,4%)	1,29 [0,9-1,85]	0,5	17 (11,7%)	1,58 [0,73-3,41]	0,23
III-IV	15 (10,3%)		51 (35,2%)		44 (30,3%)			66 (45,5%)		
Grading										
I-II	8 (5,5%)	0,74 [0,33-1,66]	33 (22,8%)	1,09 [0,86-1,37]	30 (20,7%)	0,97 [0,67-1,42]	0,76	41 (28,3%)	0,96 [0,49-1,85]	0,9
III	11 (7,6%)		31 (21,4%)		32 (22,1%)			42 (29%)		
Histologie										
serös-papillär	17 (11,7%)	1,16 [0,31-4,3]	56 (38,6%)	0,95 [0,68-1,34]	49 (33,8%)	0,71 [0,46-1,08]	0,34	73 (50,3%)	0,51 [0,21-1,27]	0,14
andere	2 (1,4%)		8 (15,5%)		13 (9%)			10 (6,9%)		
LN Status										
negativ	4 (5,1%)	1,13 [0,32-4,01]	18 (22,8%)	0,97 [0,75-1,26]	17 (21,5%)	1,16 [0,68-1,98]	0,84	22 (27,8%)	1,28 [0,52-3,16]	0,58
positiv	4 (5,1%)		21 (26,6%)		15 (19%)			25 (31,6%)		
Postop. Tumorrest										
tumorfrei	11 (7,6%)	1,16 [0,52-2,58]	34 (23,4%)	0,95 [0,75-1,2]	36 (24,8%)	1,09 [0,74-1,6]	0,84	45 (31%)	1,16 [0,6-2,27]	0,64
>0 cm	8 (5,5%)		30 (20,7%)		26 (17,9%)			38 (26,2%)		

## Ergebnisse

Aszites Menge										
keiner	6 (4,1%)	0,69 [0,29-1,65]	27 (18,6%)	1,1 [0,87-1,39]	22 (15,2%)	0,9 [0,6-1,33]	0,61	33 (22,8%)	0,83 [0,42-1,64]	0,6
<>500 ml	13 (9%)		37 (25,5%)		40 (27,6%)			50 (34,5%)		
Alter bei ED										
≤55 Jahre	9 (6,3%)	0,82 [0,36-1,85]	36 (25%)	1,05 [0,83-1,33]	25 (17,4%)	0,71 [0,48-1,05]	0,2	45 (31,3%)	1,38 [0,69-2,7]	0,35
>55 Jahre	9 (6,3%)		28 (19,4%)		37 (25,7%)			37 (25,7%)		
Rezidivstatus										
kein Rezidiv	7 (4,8%)	1,27 [0,57-2,87]	19 (13,1%)	0,92 [0,7-1,21]	24 (15,2%)	1,2 [0,82-1,75]	0,55	26 (17,9%)	1,38 [0,69-32,7]	0,35
Rezidiv eingetreten	12 (8,3%)		45 (31%)		40 (27,6%)			57 (39,3%)		

◆CHI QUADRAT NACH PEARSON

### 3.2.5 Faktorenanalyse

Um zu prüfen, ob bestimmte Faktoren generell miteinander stärker korrelieren als mit anderen Faktoren wurde zur qualitativen Betrachtung eine Faktorenanalyse durchgeführt. Die Faktorenanalyse ist eine statistische Methode zur Darstellung der Struktur der Korrelationen, also des "Zueinanders" der verschiedenen Variablen. Die Faktorenanalyse sucht demnach nach der statistischen Darstellung eines "Musters, das die vorliegenden Korrelationen zu reproduzieren und zu erklären versucht. Parameter der Faktorenanalyse waren die sog. Hauptkomponentenextraktion und Varimaxrotation. Als Ergebnis der Faktorenanalyse werden die zum Faktor zusammengefassten Items gewichtet angegeben. Diese Gewichtung von 0 bis 1 des Items im Faktor wird als Faktorladung bezeichnet. Für die "qualitative" Betrachtung wurden Faktorladungen  $<0,4$  als unbedeutend ignoriert.

Im Folgenden sind die Faktorenanalysen für die einzelnen Genotypen bzw. Patientinnenkollektiv aufgeführt (Tabellen 19-20, Abb. 20-21). Die Varianz stellt den Anteil der Ergebnisse in Prozent dar, die durch die Komponenten (korrelierenden Faktoren) erklärt werden können. Die Gesamtvarianz sowie der jeweilige Anteil der Varianz der einzelnen Komponenten sind jeweils in Prozent angegeben.

Tabelle 19: Faktorenanalyse/ IL-1 A Genotyp

Rotierte Komponentenmatrix<sup>a</sup>

	Komponente			
	1	2	3	4
Aszites	-.156	.431	.568	-.223
Differenzierungsgrad	.327	-.639	.151	.278
LN Status	.864			
Histologischer Typ	-.165	-.226		.752
CA 125 präoperativ	.173		.856	
FIGO	.655		.437	-.103
postoperativer Tumorrest	.414	.696		.162
Alter bei Erstdiagnose	.143	.529	.296	.111
IL 1A -889 Genotyp		-.266	.139	-.616

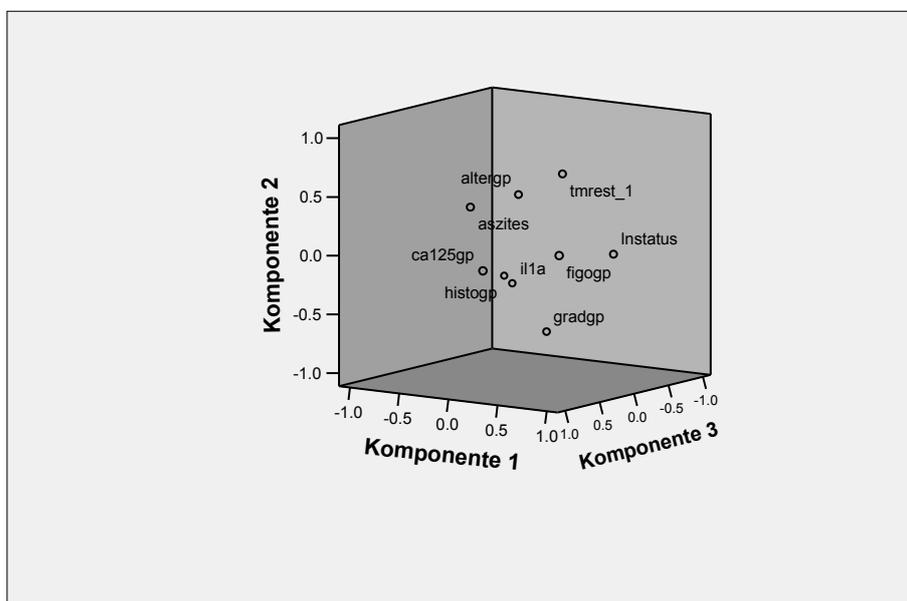
Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse.

Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser-Normalisierung.

<sup>a</sup>. Die Rotation ist in 18 Iterationen konvergiert.

Abb. 20: Faktorenanalyse/ IL-1 A Genotyp: Komponentendiagramm

Komponentendiagramm im rotierten Raum



Die Gesamtvarianz aller Faktoren betrug 61,76%. Für die einzelnen gefundenen Komponenten zeigten sich folgende Varianzen: Komponente 1:

23,35%, Komponente 2: 14,8%, Komponente 3: 12,21%, Komponente 4: 11,4%. So zeigte sich für die Komponente 1 die höchste Gewichtung, d.h. diese Gruppe der Faktoren konnte den grössten Prozentsatz aller Anteile erklären.

Tabelle 20: Faktorenanalyse/ IL-1 B Genotyp

	Komponente			
	1	2	3	4
IL1B -511 Genotyp			.170	.731
Aszites	-.113	.576	-.442	.289
Differenzierungsgrad	.103	.134	.779	
LN Status	.828		.151	
Histologischer Typ	-.160	-.215	.539	.367
CA 125 präoperativ	.101	.842		
FIGO	.572	.564		
postoperativer Tumorrest	.632		-.374	.361
Alter bei Erstdiagnose	.306	.117	-.250	.585

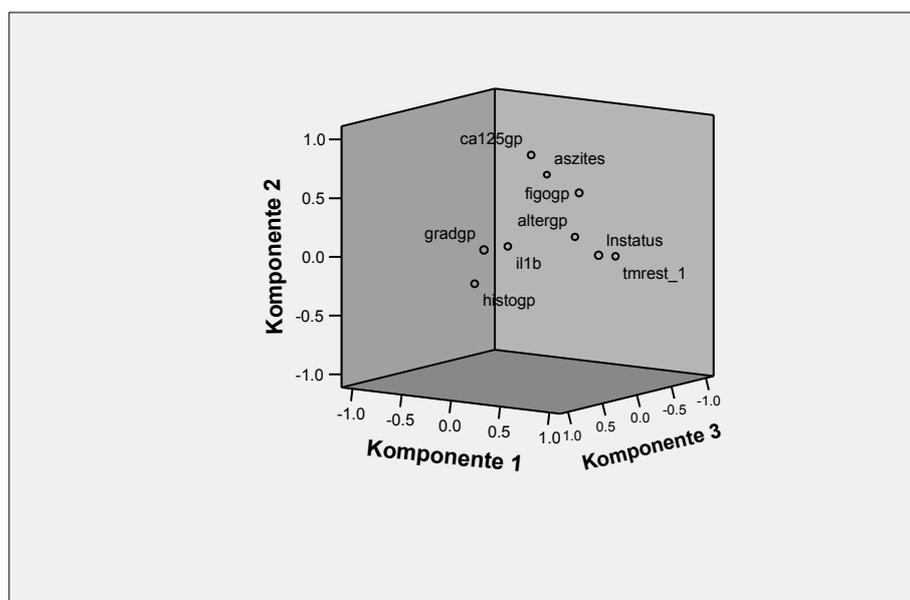
Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse.

Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser-Normalisierung.

<sup>a</sup>. Die Rotation ist in 10 Iterationen konvergiert.

Abb. 21: Faktorenanalyse/ IL-1 A Genotyp: Komponentendiagramm

Komponentendiagramm im rotierten Raum



Die Gesamtvarianz aller Faktoren betrug 62,35%. Für die einzelnen gefundenen Komponenten zeigten sich folgende Varianzen: Komponente 1: 23,5%, Komponente 2: 14,81%, Komponente 3: 12,5%, Komponente 4: 11,54%. So zeigte sich für die Komponente 1 die höchste Gewichtung, d.h. diese Gruppe der Faktoren konnte den grössten Prozentsatz aller Anteile erklären.

### 3.2.6 Die prognostische Bedeutung von IL-1 Polymorphismen

Nach einer univariaten und multivariaten Überlebensanalyse zeigten sich keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den verschiedenen Genotypen und keine unabhängige prognostische Rolle der IL-1 A und IL-1 B Polymorphismen.

Bei der Patientinnen mit einem C/C Genotyp am –889 IL-1 A Locus lag das rezidivfreie Überleben in Median bei 26 Monaten (95%CI: 18,2-33,8) und das Gesamtüberleben in Median bei 78 Monaten (95%CI: 52,9-99). Für die Fälle mit dem T/C Genotyp lag das rezidivfreie Überleben bei 22 Monaten (95%CI: 18-26) und das Gesamtüberleben bei 66 Monaten (95%CI: 32,25-99,74) und für die T/T Sequenz lag das rezidivfreie Überleben bei 61 Monaten (95%CI: 5,4-70) und das Gesamtüberleben bei 76 Monaten (95%CI: 7,75-102) ( $p=0,17$  bzw.  $p=0,64$ ).

Die verschiedenen Polymorphismen am –511 Locus der IL-1 B zeigten unterschiedliche Überlebenszeiten: C/C Genotyp - rezidivfreies Überleben 23 Monate (95%CI: 23,28-34,72), Gesamtüberleben 76 Monate (95%CI: 50,13-103); C/T Genotyp - rezidivfreies Überleben 22 Monate (95%CI: 19,12-24,87), Gesamtüberleben 61 Monate (95%CI: 28,33-93,76); T/T Genotyp – rezidivfreies Überleben 20 Monate (95%CI: 5,13-34,86), Gesamtüberleben 78 Monate (95%CI: 13,3-112) ( $p=0,78$  bzw.  $p=0,85$ ).

Von den klinischen konventionellen Faktoren, bleiben nach der multivariaten Cox Regressionsanalyse nur der postoperative Tumorrest und die Aszitesmenge als unabhängige prognostische Faktoren (Tabelle 18).

Tabelle 18: Univariate Kaplan-Meier Analyse und multivariate Cox Regression für prognostische Kovariaten beim OC

	Rezidivfreies Überleben			Gesamtüberleben		
	Univariat	Multivariat		Univariat	Multivariat	
	p*	HR (95%CI)	p†	p*	HR (95%CI)	p†
IL-1 A Promoter	0,2	0,89 (0,56-1,4)	0,61	0,58	0,84 (0,45-1,57)	0,58
IL-1 B Promoter	0,52	0,77 (0,5-1,2)	0,25	0,5	0,63 (0,36-1,23)	0,2
FIGO	0,015	0,56 (0,32-0,97)	0,04	0,005	0,87 (0,38-2)	0,75
Histo	0,6	-	-	0,6	-	-
Grading	0,7	-	-	0,77	-	-
Postop. Tumorrest	0,02	0,14 (0,04-0,47)	0,001	0,0001	0,26 (0,13-0,52)	0,0001
LN Status	0,17	-	-	0,33	-	-
Aszites Menge	0,03	0,94 (0,61-1,45)	0,8	0,0001	0,42 (0,22-0,79)	0,007
Alter	0,008	0,63 (0,41-0,96)	0,03	0,02	0,71 (0,4-1,27)	0,25
CA125-s	0,1	-	-	0,2	-	-

\*Log Rank Test

†MultivariateCox Regression

### 3.3 IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ und IL-1 RA Expression im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom

Insgesamt wurde die Expression von IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  und IL-1 RA im Serum und Aszites mit der ELISA-Methode bei 53 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (33 primäre OC und 20 OC Rezidive) untersucht. Zusätzlich haben wir die Konzentrationen dieser Zytokine im Serum und Aszites bei 50 Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (als Kontrollgruppe) untersucht. Die Werte waren beim OC und CG nicht normal verteilt.

#### 3.3.1 IL-1 $\alpha$ und IL-1 $\beta$ Profil beim OC

Bei den 53 Patientinnen mit Ovarialkarzinom betrug der Mittelwert von IL-1  $\alpha$  im Serum 1,133 pg/ml (Range 1-4,429) und im Aszites 2,641 pg/ml (Range 1-12,709), von IL-1  $\beta$  im Serum 0,514 pg/ml (Range 0,1-8) und im Aszites 1,566 pg/ml (Range 0,1-8).

Beim Vergleich der Zytokinkonzentrationen im Serum und Aszites zeigten sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe von Patientinnen mit primären OC (N=33) und der Gruppe von Patientinnen mit rezidierten OC (N=20) (Tabelle 21, Abb. 22).

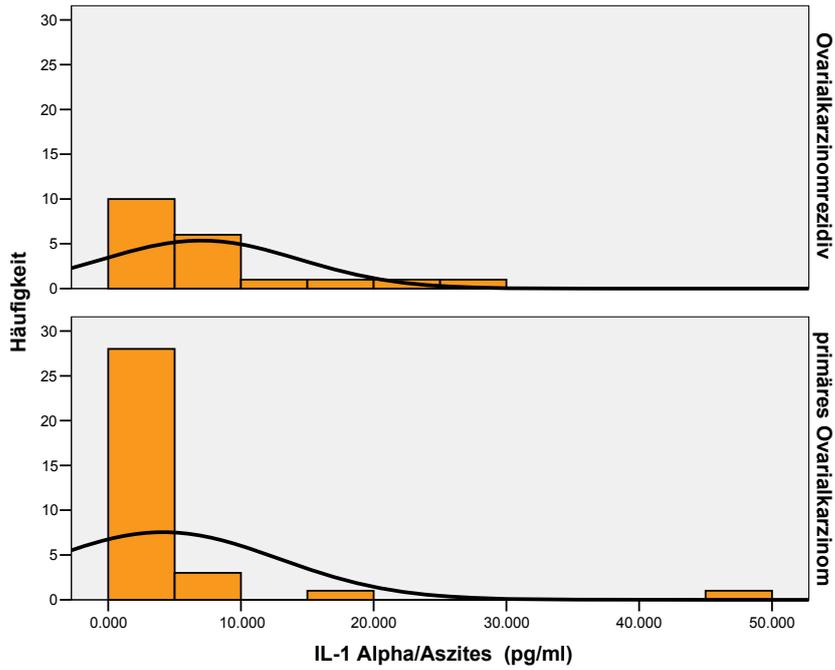
Tabelle 21: Vergleich der IL-1  $\alpha$  und IL-1  $\beta$  Konzentrationen im Serum und Aszites beim primären und rezidierten OC

	primäres OC		OC Rezidiv		P Wert*
	Mittelwert	Range	Mittelwert	Range	
IL-1 $\alpha$ (pg/ml)					
Serum	1	1-1	1,347	1-4,696	0,19
Aszites	4,13	1-48	6,966	1-25,913	0,33
IL-1 $\beta$ (pg/ml)					
Serum	0,873	0,1-8	1,351	0,1-8	0,95
Aszites	3,913	0,1-8	3,923	0,1-8	1

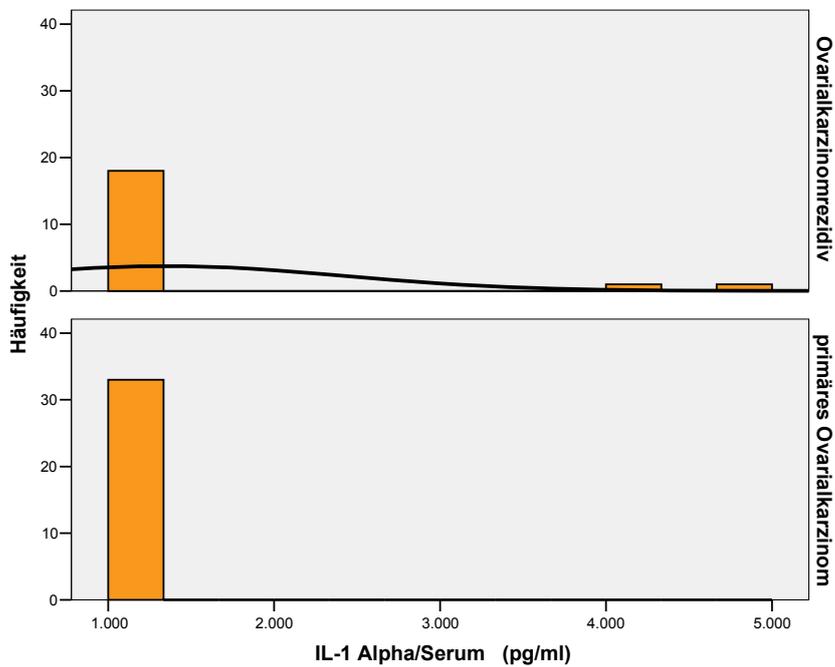
\*Mehrfachvergleiche Bonferroni

Abb. 22: Quantitativer Nachweis von IL-1  $\alpha$  und IL-1  $\beta$  bei primären und rezidierten OC

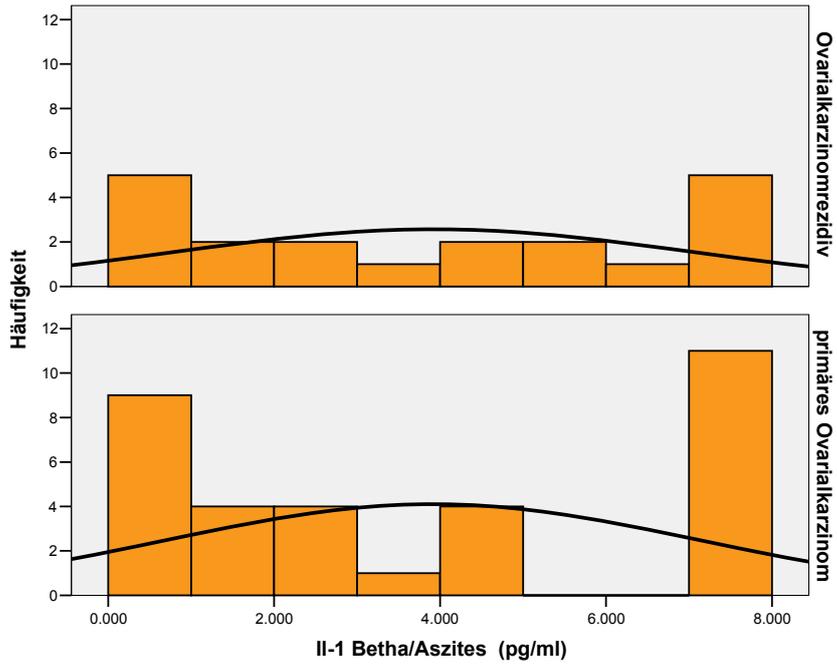
a) Nachweis der IL-1  $\alpha$  Expression im Aszites bei primären und rezidierten OC



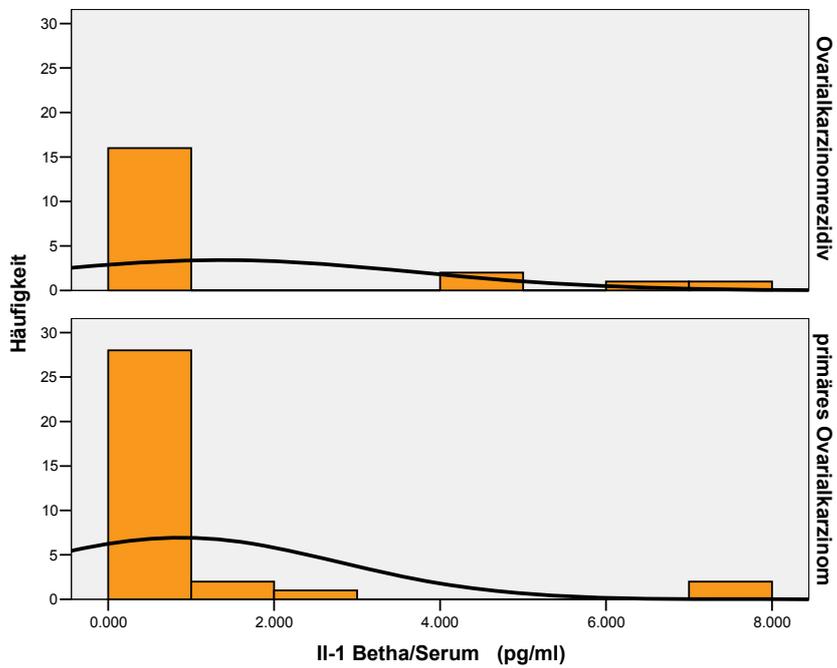
b) Nachweis der IL-1  $\alpha$  Expression im Serum bei primären und rezidierten OC



c) Nachweis der IL-1  $\beta$  Expression im Aszites bei primären und rezidierten OC

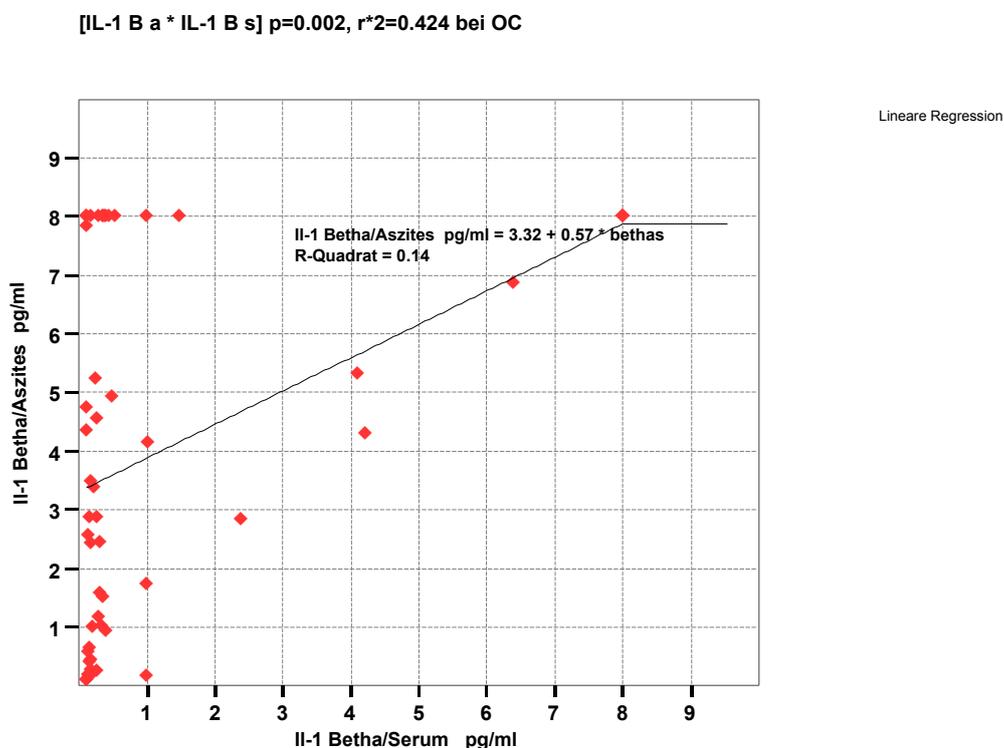


d) Nachweis der IL-1  $\beta$  Expression im Serum bei primären und rezidierten OC



Wir führten zusätzlich die Korrelationsanalyse nach Spearman für IL-1  $\alpha$  und IL-1  $\beta$  Expression beim OC durch. Für IL-1  $\beta$  zeigte sich eine stärkere Expression als für IL-1  $\alpha$  im Aszites ( $p=0,012$ ,  $r^2=0,343$ ) und Serum ( $p=0,043$ ). Die Konzentrationen von IL-1  $\beta$  im Aszites waren signifikant höher als die IL-1  $\beta$  Expression in Serum ( $p=0,002$ ) (Abb. 23). IL-1  $\alpha$  war bei 53 Patientinnen mit OC im Serum und Aszites niedrig exprimiert.

Abb. 23: Streudiagramm-IL-1  $\beta$  im Serum und Aszites beim OC



### 3.3.2 IL-1 RA im Serum und Aszites in Zusammenhang mit IL-1 $\alpha$ und IL-1 $\beta$ Profil beim Ovarialkarzinom

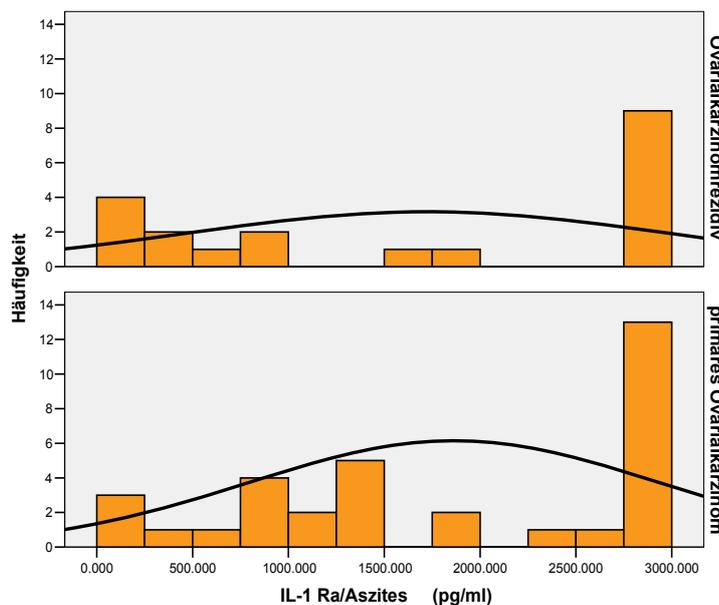
Bei den 53 Patientinnen mit OC und bei den 50 Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen haben wir neben IL-1 $\alpha$  und IL-1  $\beta$  Expression, auch die IL-1 RA Konzentrationen im Serum und Aszites untersucht, um die Verhältnisse zwischen IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  und IL-1 RA zu bestimmen.

Der Mittelwert von IL-1 RA betrug im Serum 1496,61 pg/ml (Range 107,5-3000) und im Aszites 1812,22 pg/ml (Range 113,06-3000) bei den 53 Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

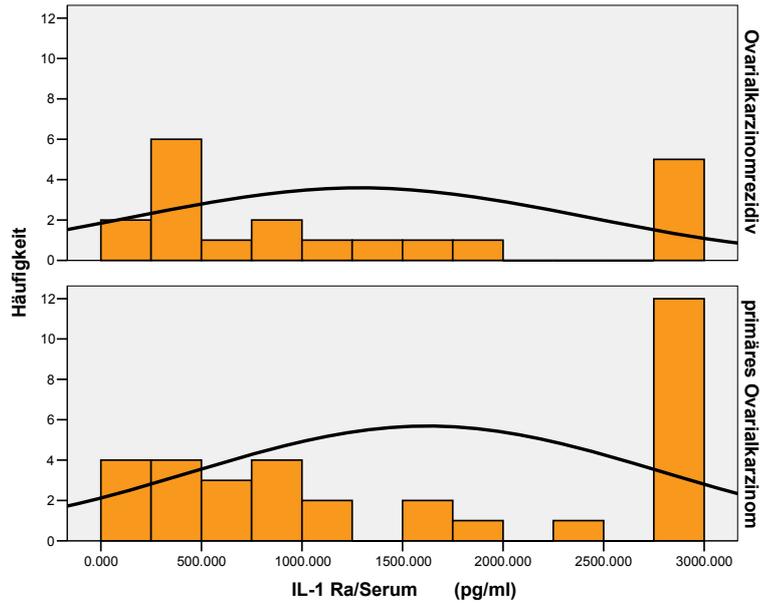
Es gab keine signifikanten IL-1 RA Konzentrationsunterschiede im Serum ( $p=0,75$ ) und Aszites ( $p=0,9$ ) zwischen primären und rezidierten OC. Der Mittelwert von IL-1 RA lag im Serum bei 1623,467 pg/ml (Range 107,491-3000) für primäre OC und 1287,298 pg/ml (Range 193,468-3000) für OC Rezidive, im Aszites bei 1858,49 pg/ml (Range 113,062-3000) für primäre OC und 1726,062 pg/ml (Range 176,22-3000) für rezidierte OC (Abb. 24).

Abb. 24: Quantitativer Nachweis von IL-1 RA bei primären und rezidierten OC

a) Nachweis der IL-1 RA Expression im Aszites bei primären und rezidierten OC

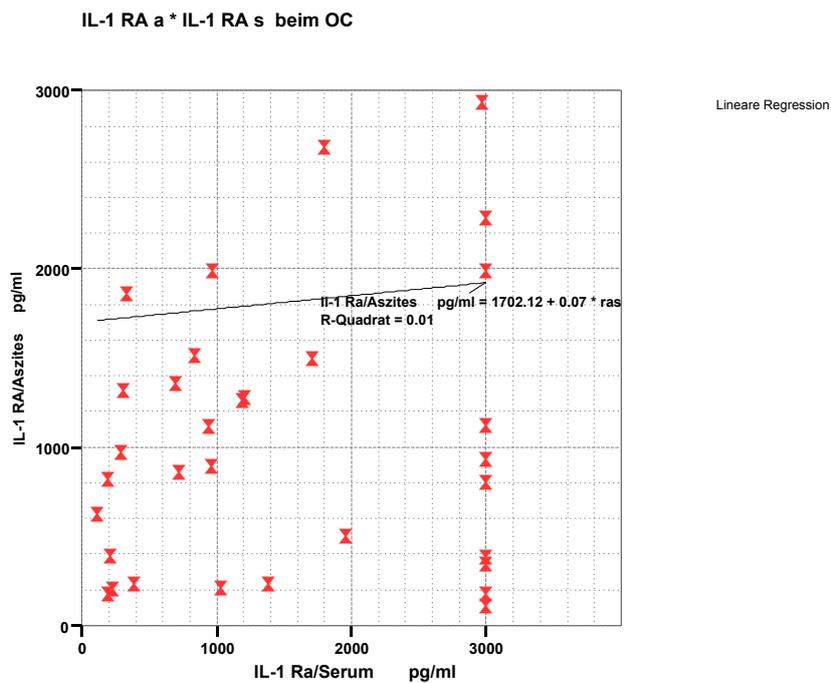


b) Nachweis der IL-1 RA Expression im Serum bei primären und rezidierten OC



Die Expression von IL-1 RA beim OC war sowohl im Aszites, als auch im Serum signifikant erhöht ( $p=0,002$ ) (Abb. 25).

Abb. 25: Erhöhte Expression von IL-1 RA im Serum und Aszites beim OC



### 3.3.3 Vergleich der Expressionsanalyse zwischen OC und CG

Die Expression von IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  und IL-1 RA wurde zusätzlich bei 50 Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (als Kontrollgruppe) mit der ELISA Methode untersucht.

Eine Zusammenfassung der Zytokinekonzentrationen ist in der Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  und IL-1 RA Konzentrationen beim OC und CG

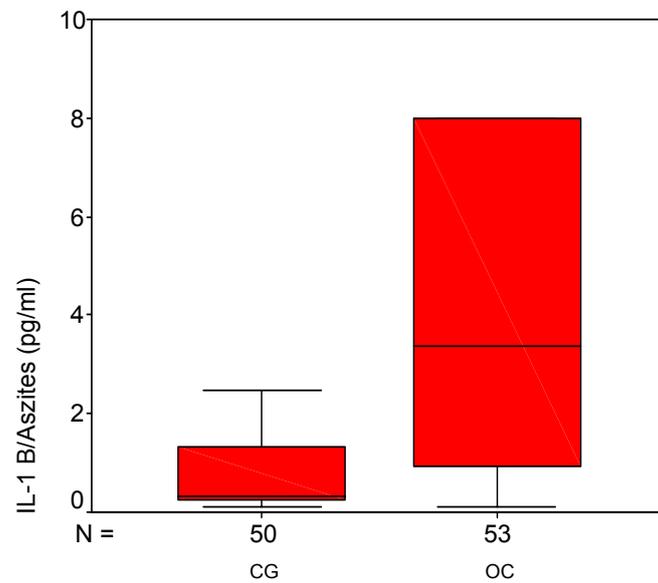
IL-1 Konzentrationen in pg/ml		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardfehler des Mittelwerts
CG	IL-1 $\alpha$ /a	2,641	1,000	1,000	12,709	0,400
	IL-1 $\alpha$ /s	1,133	1,000	1,000	4,429	0,093
	IL-1 $\beta$ /a	1,566	0,334	0,100	8,000	0,361
	IL-1 $\beta$ /s	0,514	0,240	0,140	8,000	0,162
	IL-1 RA/a	564,755	186,986	63,853	3000,000	130,908
	IL-1 RA/s	886,249	502,332	131,840	3000,000	127,748
OC	IL-1 $\alpha$ /a	5,201	1,000	1,000	48,005	1,141
	IL-1 $\alpha$ /s	1,131	1,000	1,000	4,696	0,092
	IL-1 $\beta$ /a	3,917	3,384	0,100	8,000	0,431
	IL-1 $\beta$ /s	1,053	0,267	0,100	8,000	0,284
	IL-1 RA/a	1812,225	1858,490	113,062	3000,000	156,109
	IL-1 RA/s	1496,611	1029,640	107,491	3000,000	156,936

IL-1 RA Konzentrationen im Serum ( $p=0,003$ ) und Aszites ( $p<0,0001$ ) und IL-1  $\beta$  Konzentration im Aszites ( $p<0,0001$ ) waren bei Patientinnen mit OC im Vergleich mit CG signifikant erhöht.

IL-1  $\alpha$  im Serum und Aszites und IL-1  $\beta$  im Serum waren beim OC und CG nicht vergleichbar (Abb. 26).

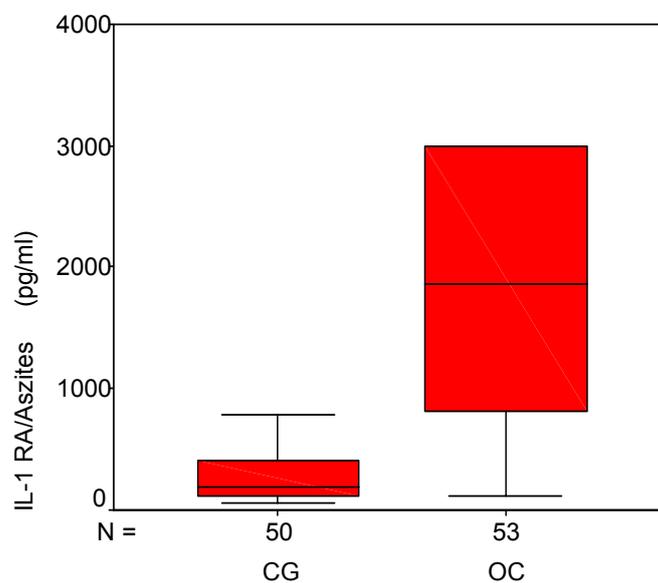
Abb. 26: Expression von IL-1  $\beta$  und RA beim OC im Vergleich mit CG

a) Expression von IL-1  $\beta$  im Aszites beim OC im Vergleich mit CG



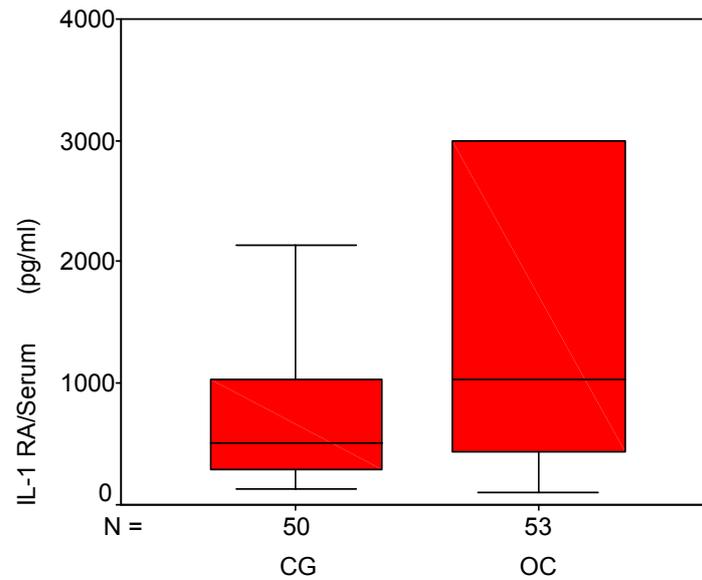
$p < 0.0001$

b) Expression von IL-1 RA im Aszites beim OC im Vergleich mit CG



$p < 0.0001$

c) Expression von IL-1 RA im Serum beim OC im Vergleich mit CG



p=0.003

Nach einer Mehrfachvergleichsanalyse (Bonferroni) bleiben die signifikanten Unterschiede auch innerhalb der OC im Vergleich mit CG, die primäre OC sowie auch die rezidierte OC zeigten höhere Konzentrationen von IL-1 RA im Serum und Aszites und IL-1  $\beta$  im Aszites im Vergleich mit dem Kontrollen-Kollektiv (Tab. 23-24). Die rezidierten OC zeigten eine signifikant erhöhte Expression von IL-1  $\alpha$  im Aszites im Vergleich zur CG (p=0,03).

Tabelle 23: Übersicht der Expressionsanalysen innerhalb der Dignitätskollektiven

## Ergebnisse

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
						Untergrenze	Obergrenze		
Il-1 Alpha/Aszites	pg/ml								
	primäres OvCa	33	4.13000	8.722123	1.518327	1.03921	7.22467	1.000	48.005
	Ov.Ca.Rezidiv	20	6.96000	7.448542	1.665545	3.47972	10.45178	1.000	25.913
	benigne gynäkologische Erkrankungen	50	2.64000	2.829210	.400111	1.83737	3.44547	1.000	12.709
Il-1 Alpha/Serum	pg/ml								
	primäres OvCa	33	1.00000	.000000	.000000	1.00000	1.00000	1.000	1.000
	Ov.Ca.Rezidiv	20	1.34680	1.069988	.239257	.84603	1.84757	1.000	4.696
	benigne gynäkologische Erkrankungen	50	1.13260	.656604	.092858	.94600	1.31920	1.000	4.429
Il-1 Beta/Aszites	pg/ml								
	primäres OvCa	33	3.91282	3.209565	.558714	2.77476	5.05088	.100	8.000
	Ov.Ca.Rezidiv	20	3.92345	3.104030	.694082	2.47072	5.37618	.100	8.000
	benigne gynäkologische Erkrankungen	50	1.56600	2.555233	.361365	.83981	2.29219	.100	8.000
									8.000
Il-1 Beta/Serum	pg/ml								
	primäres OvCa	33	.87282	1.899144	.330599	.19941	1.54623	.100	8.000
	Ov.Ca.Rezidiv	20	1.35120	2.343985	.524131	.25418	2.44822	.100	8.000
	benigne gynäkologische Erkrankungen	50	.51446	1.142403	.161560	.18979	.83913	.140	8.000
Il-1 Ra/Aszites	pg/ml								
	primäres OvCa	33	1864.44564	1071.362238	186.500227	1484.55711	2244.33417	113.062	3000.000
	Ov.Ca.Rezidiv	20	1726.06165	1260.637838	281.887190	1136.06498	2316.05832	176.220	3000.000
	benigne gynäkologische Erkrankungen	50	564.75514	925.657497	130.907739	301.68619	827.82409	63.853	3000.000
Il-1 Ra/Serum	pg/ml								
	primäres OvCa	33	1623.46709	1158.243819	201.624369	1212.77169	2034.16249	107.491	3000.000
	Ov.Ca.Rezidiv	20	1287.29760	1113.114265	248.899916	766.34409	1808.25111	193.468	3000.000
	benigne gynäkologische Erkrankungen	50	886.24860	903.314960	127.748027	629.52933	1142.96787	131.840	3000.000

Tabelle 24: Mehrfachvergleichsanalyse nach Bonferonni

	Gruppen der Dignität		P Wert nach Bonferonni
IL-1 $\beta$ /Aszites	benigne gynäkologische Erkrankungen	primäres OC	0,001
		OC Rezidiv	0,008
	primäres OC	OC Rezidiv	1,000
IL-1 RA/Aszites	benigne gynäkologische Erkrankungen	primäres OC	<0,0001
		OC Rezidiv	<0,0001
	primäres OC	OC Rezidiv	1,000
IL-1 RA/Serum	benigne gynäkologische Erkrankungen	primäres OC	0,006
		OC Rezidiv	0,435
	primäres OC	OC Rezidiv	0,759

### 3.3.4 Zytokinexpression in Abhängigkeit von klinischen konventionellen Faktoren

Wir haben bei den 53 Patientinnen mit OC die Zytokinkonzentrationen im Serum und Aszites hinsichtlich ihres Zusammenhanges mit klinischen Faktoren untersucht (Tabelle 25).

Tabelle 25: Vergleich der Zytokinenkonzentration in Abhängigkeit von klinischen Faktoren-p Werte

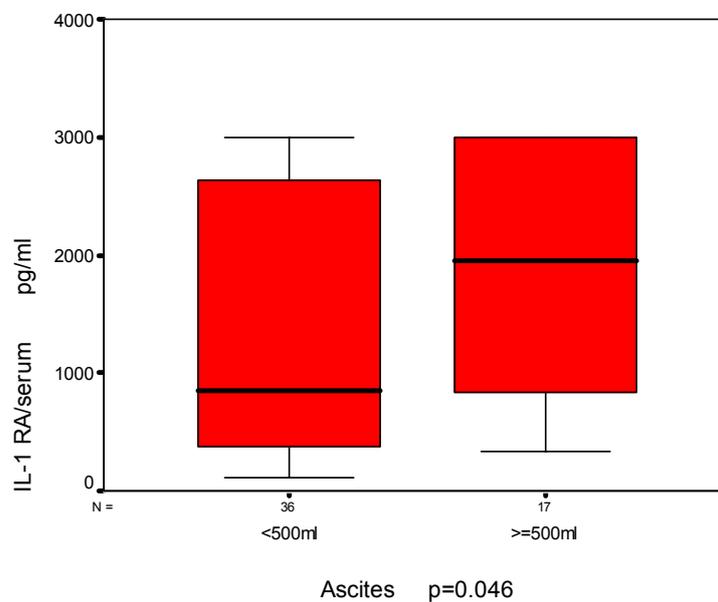
Klinische "konventionelle" Faktoren	N (%)	IL-1 $\alpha$ Aszites	IL-1 $\alpha$ Serum	IL-1 $\beta$ Aszites	IL-1 $\beta$ Serum	IL-1 RA Aszites	IL-1 RA Serum
FIGO • I-II • III-IV	14(26,4%) 39(73,6%)	0,685	0,427	0,596	0,746	<b>0,049</b>	0,886
Histologie • Serös-papillär • Andere	44(83%) 9(17%)	0,861	0,683	0,420	0,491	0,736	0,154
Grading • I-II • III	20(37,7%) 33(62,3%)	0,525	0,266	<b>0,038</b>	0,189	0,902	0,092
Aszites Menge • $\leq$ 500 ml • $>$ 500 ml	36(67,9%) 17(32,1%)	0,624	0,603	0,396	0,161	0,365	<b>0,046</b>
Postoperativer Tumorrest • makroskopisch tumorfrei • $>$ 0 cm	28(52,8%) 25(47,2%)	<b>0,011</b>	0,131	0,516	0,292	0,061	0,964
LN Status • negativ • positiv	19(40,6%) 13(59,4%)	0,270	0,821	0,791	0,270	0,940	0,254
Rezidivstatus • keine Rezidiv • Rezidiv eingetreten	32(60,37%) 21(39,63%)	<b>0,034</b>	0,078	0,84	0,906	0,903	0,417
Alter bei ED • $\leq$ 55 Jahre • $>$ 55 Jahre	28(52,8%) 25(47,2%)	0,09	0,91	0,19	0,14	0,49	0,18
CA-125 in Serum präoperativ • $<$ 35 U/ml • 35-100 U/ml • $>$ 100 U/ml	5(1,77%) 8(15,7%) 38(74,5%)	0,31	0,4	0,92	0,17	0,27	0,26

Platin-Response nach der Chemotherapie							
• Platin-sensitiv	45(88,2%)	0,26	0,57	0,65	0,22	0,41	0,46
• Platin-resistent	6(11,8%)						

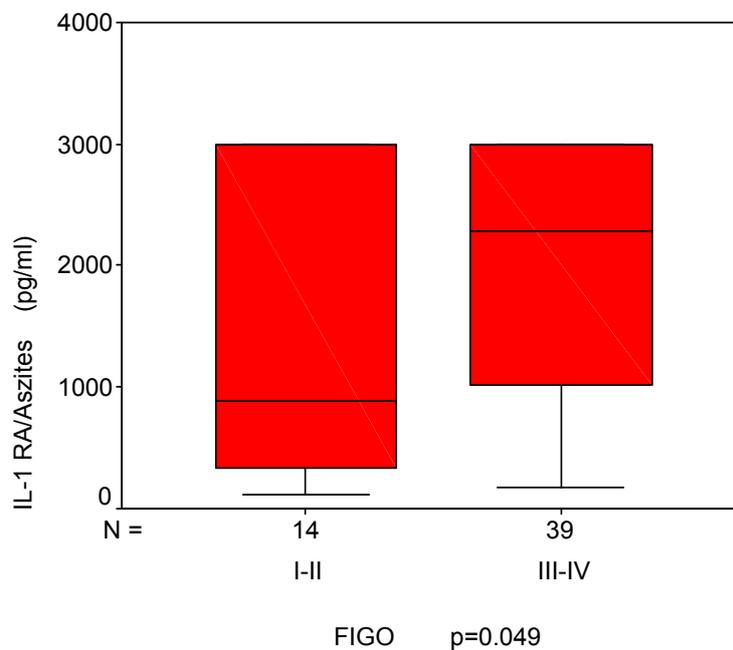
Signifikante Mittelwertunterschiede gab es für IL-1 RA im Aszites in Abhängigkeit von FIGO Stadien, für IL-1 RA im Serum in Abhängigkeit von Aszitesmenge und für IL-1  $\beta$  im Aszites beeinflusst von histologischer Differenzierung (Abb. 27).

Abb. 27: Expression in Abhängigkeit von klinischen Faktoren beim OC

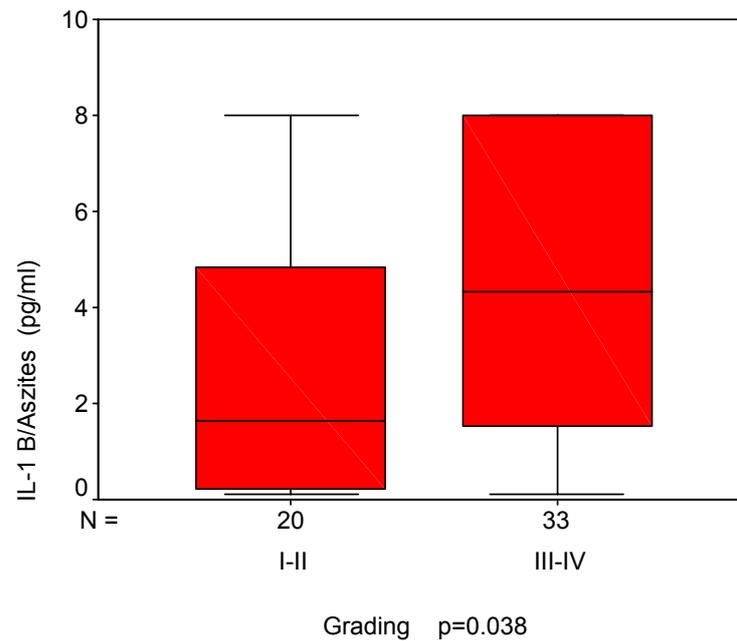
a) Expression von IL-1 RA im Serum in Abhängigkeit von Aszitesmenge beim OC



b) Expression von IL-1 RA im Aszites in Abhängigkeit von FIGO beim OC



c) Expression von IL-1  $\beta$  im Aszites in Abhängigkeit von histologischem Grading beim OC



### 3.3.5 Faktorenanalyse

Um zu prüfen, ob manche Faktoren generell miteinander stärker korrelieren als mit anderen Faktoren wurde zur qualitativen Betrachtung eine Faktorenanalyse durchgeführt. Im Folgenden sind die Faktorenanalysen für die einzelnen Expressionsprofile der IL-1 Zytokine beim Ovarialkarzinom aufgeführt (Tabellen 26, Abb. 28).

Tabelle 26: Faktorenanalyse/ IL-1 Zytokine (ELISA)

**Rotierte Komponentenmatrix<sup>a</sup>**

	Unbearbeitet				Neu skaliert			
	Komponente				Komponente			
	1	2	3	4	1	2	3	4
IL-1 Alpha/Aszites	.920	4.189	3.051	-7.365	.102	.463	.337	-.814
IL-1 Alpha/Serum	.057	.129	.069	.007	.097	.221	.119	.012
IL-1 Beta/Aszites	2.907	.010	1.031	-.509	.905	.003	.321	-.159
IL-1 Beta/Serum	1.543	.280	-.558	.187	.693	.126	-.251	.084
IL-1 Ra/Aszites	14.183	116.252	1071.532	5.418	.013	.108	.994	.005
IL-1 Ra/Serum	262.108	1087.802	-51.184	406.086	.220	.913	-.043	.341
Aszites	.048	.053	.027	.137	.107	.118	.062	.309
FIGO	.049	-.012	.141	.162	.106	-.026	.306	.351
Differenzierungsgrad	.257	-.135	-.045	.108	.519	-.272	-.091	.218
Histologischer Typ	-.023	.174	.005	-.052	-.056	.433	.012	-.130
LN Status	-.049	.153	-.001	-.059	-.097	.305	-.001	-.118
Alter bei Erstdiagnose	-.024	-.023	.062	.204	-.047	-.045	.123	.407
Postoperativer Tumorrest	-.070	.049	.197	.095	-.142	.098	.399	.191
CA 125 präoperativ	-.170	.273	.139	.101	-.235	.379	.193	.141

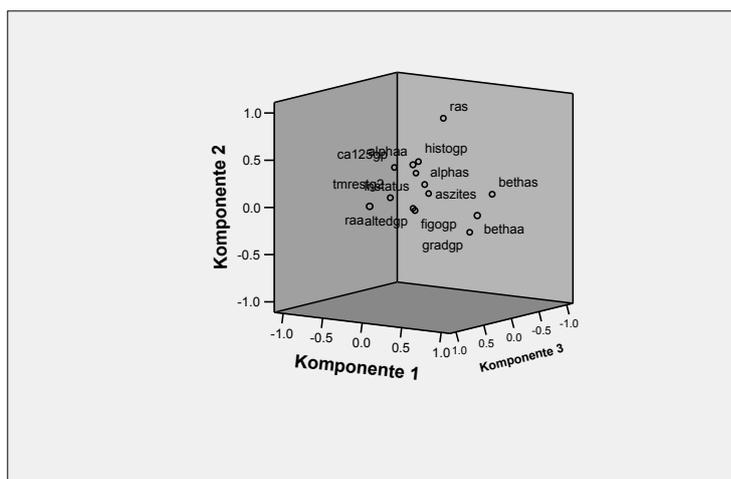
Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse.

Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser-Normalisierung.

<sup>a</sup>. Die Rotation ist in 5 Iterationen konvergiert.

Abb. 28: Faktorenanalyse/ IL-1 Zytokine (ELISA): Komponentendiagramm

Komponentendiagramm im rotierten Raum



Die Gesamtvarianz aller Faktoren betrug 99,17%. Für die einzelnen gefundenen Komponenten zeigten sich folgende Varianzen: Komponente 1: 55%, Komponente 2: 44,17%, Komponente 3: 0,003%. So zeigte sich für die Komponente 1 die höchste Gewichtung, d.h. diese Gruppe der Faktoren konnte den grössten Prozentsatz aller Anteile erklären.

### 3.3.6 Prognostische Bedeutung von IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ und IL-1 RA beim OC

Um eine Verteilung der Zytokinkonzentrationen in „hoch exprimiert“ und „niedrig exprimiert“ im Serum und Aszites beim OC zu ermöglichen, haben wir als Durchschnittswert den Mittelwert $\pm$ Standardsfehler des Mittelwerts von der CG für jede Zytokine berechnet.

Die Überlebensunterschiede nach Kaplan-Meier Analyse für die Patientinnen mit niedrig- bzw. hoch exprimierten IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  und IL-1 RA im Serum und Aszites sind in der Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Kaplan-Meier univariate Überlebensanalyse - Überleben in Abhängigkeit von IL-1 Expression im Serum und Aszites

		Rezidivfreies Überleben (Monate)			Gesamtüberleben (Monate)		
Durchschnittswert (pg/ml)	N	Median	95%CI	p	Median	95%CI	p
IL-1 $\alpha$ im Aszites							
$\leq 3,04$	31	26	20,9-31,11	0,26	-	-	0,53
$> 3,04$	22	20	12,66-27,33		33	16,9-49	

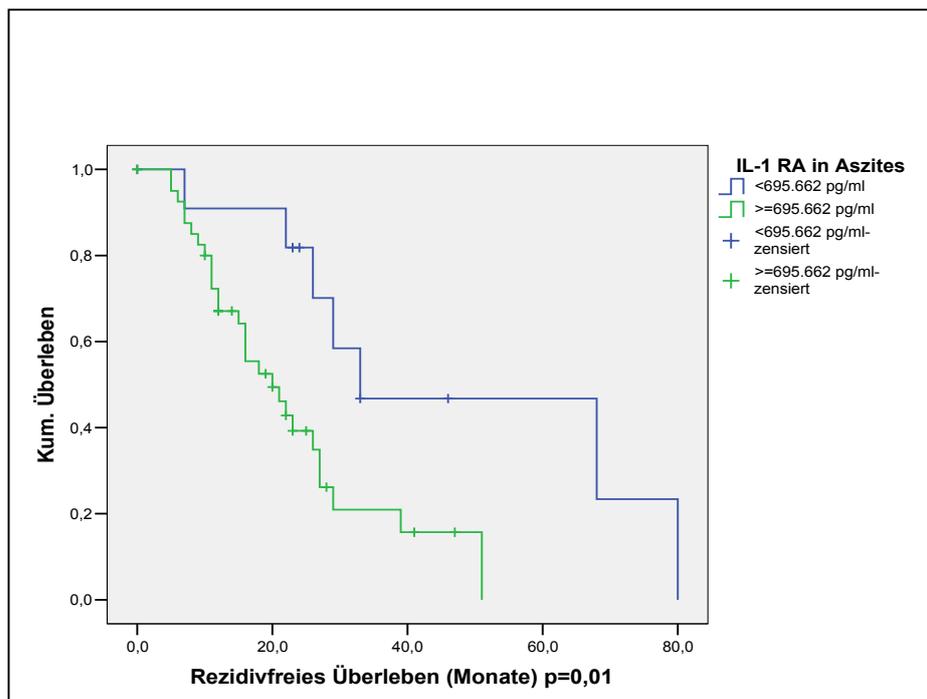
## Ergebnisse

IL-1 $\alpha$ im Serum							
$\leq 1,22$	51	26	21,4-30,52	0,04	26	22,1-29,9	0,01
$> 1,22$	2	7	2,7-20		16	16-25	
IL-1 $\beta$ im Aszites							
$\leq 1,92$	20	27	25,23-28,77	0,04	-	-	0,07
$> 1,92$	33	16	7,64-24,35		38	17,57-58,4	
IL-1 $\beta$ im Serum							
$\leq 0,67$	41	27	22,48-31,51	0,009	28	24,3-31,7	0,09
$> 0,67$	12	16	9,17-22,82		22	5,3-38,7	
IL-1 RA im Aszites							
$\leq 695,6$	12	33	0-69,37	0,01	-	-	0,04
$>695,6$	41	20	12,25-27,75		33	19,53-46,46	
IL-1 RA im Serum							
$\leq 1013,9$	27	23	18,12-27,87	0,84	54	25,5-82,5	0,75
$>1013,9$	26	20	0-40,13		38	8,84-67,15	

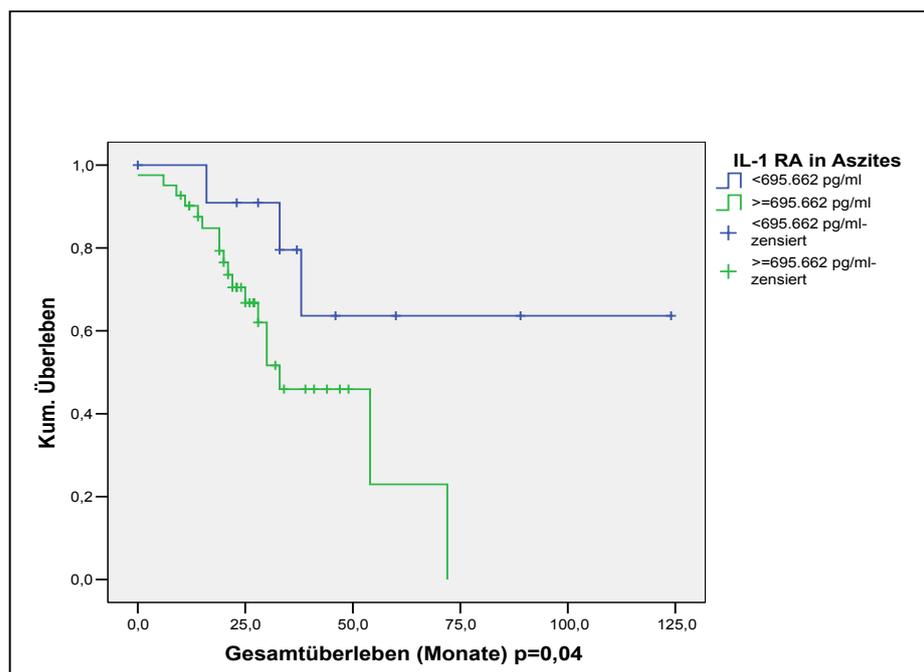
Die Patientinnen mit erhöhten Konzentrationen von IL-1 RA im Aszites zeigten ein schlechteres rezidivfreies- und Gesamtüberleben in Vergleich mit den Patientinnen mit einer niedrigen IL-1 RA Expression (Abb. 29).

Abb. 29: Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben in Zusammenhang mit IL-1 RA Expression im Aszites

a) Rezidivfreies Überleben in Zusammenhang mit IL-1 RA Expression im Aszites



b) Gesamtüberleben in Zusammenhang mit IL-1 RA Expression im Aszites



Patientinnen mit einer erhöhten Konzentration von IL-1  $\beta$  im Aszites und Serum wiesen ein kürzeres rezidivfreies Überleben auf (Log Rank  $p=0,04$ ). Eine Verschlechterung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamt-

überlebens zeigte sich im Zusammenhang mit höheren Konzentrationen von IL-1  $\alpha$  im Aszites und IL-1 RA im Serum, jedoch statistisch nicht signifikant.

In der multivariaten Analyse waren IL-1 RA Expression im Aszites und die Aszitesmenge unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und IL-1 RA Expression im Aszites zusammen mit IL-1  $\beta$  Expression im Serum unabhängige Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben (Tabelle 28).

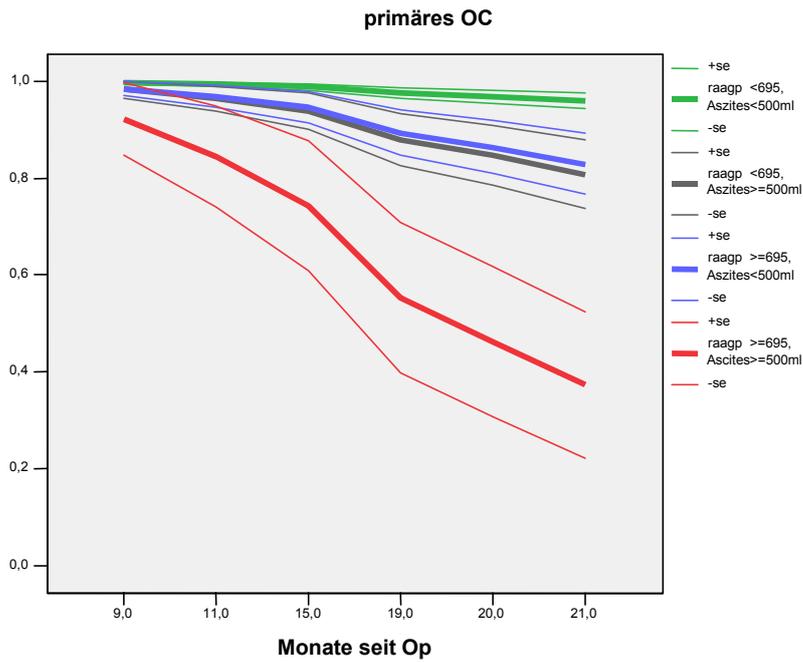
Tabelle 28: Prognostische Relevanz von IL-1 für das Überleben

Parameter	Gesamtüberleben			Rezidivfreies Überleben		
	HR	95%CI	p	HR	95% CI	p
IL-1 RA in Aszites	4,63	1,24-17,3	<b>0,02</b>	4,53	1,46-14,01	<b>0,009</b>
IL-1 RA in Serum	0,7	0,25-1,95	0,5	0,6	0,27-1,37	0,23
IL-1 $\beta$ in Aszites	1,35	0,35-5,15	0,6	1,72	0,6-4,9	0,3
IL-1 $\beta$ in Serum	2,14	0,66-6,86	0,2	2,69	1,07-6,8	<b>0,03</b>
Aszites Volumen	5,28	1,96-14,17	<b>0,001</b>	2,2	0,94-5,14	0,07
Postoperativer Tumorrest	2,42	0,76-7,64	0,13	1,97	0,87-4,5	0,1
FIGO	1,14	0,2-6,34	0,87	1,01	0,35-2,92	0,97

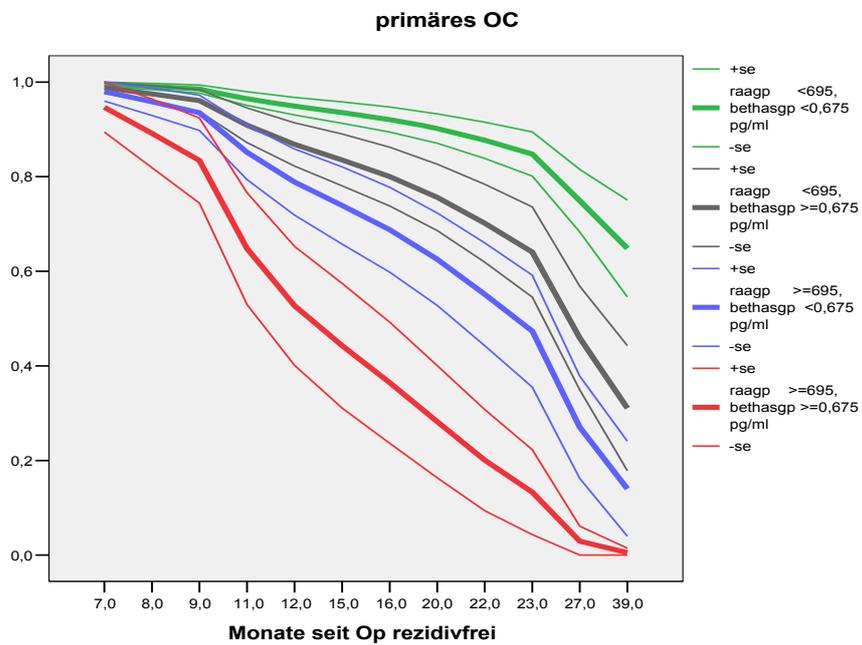
Die Sequenzdiagramme (Abb. 30) stellen die Schätzung dar, in welchem Bereich die Überlebens- und die Rezidivzeit zu erwarten sind, wenn bei einer Patientin eine der möglichen Kombinationen der unabhängigen Kovariaten gemessen wurde.

Abb. 30: Sequenzdiagramme – Schätzung der Überlebenszeiten bei primären und rezidierten OC

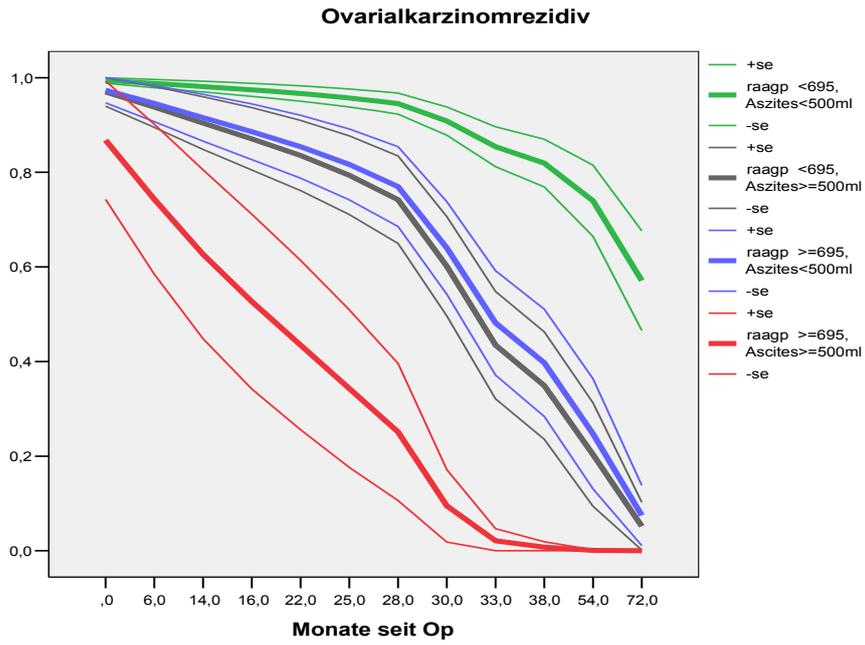
a) Schätzung des Gesamtüberlebens bei primären OC



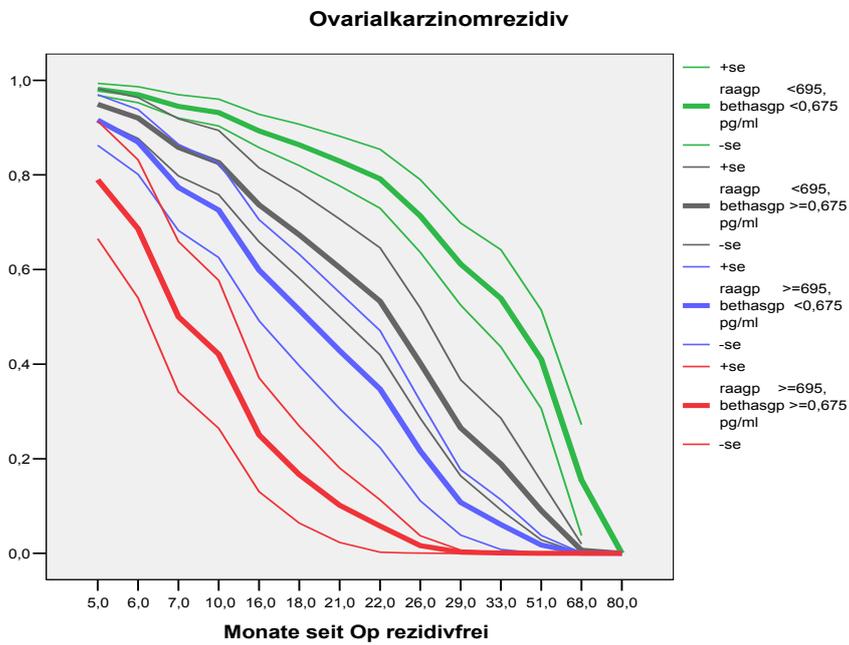
b) Schätzung des rezidivfreien Überlebens bei primären OC



c) Schätzung des Gesamtüberlebens bei rezidierten OC



d) Schätzung des rezidivfreien Überlebens bei rezidierten OC



### 3.4. IL-1 $\alpha$ und IL-1 $\beta$ Polymorphismen in Zusammenhang mit der Zytokinenexpression im Aszites und Serum bei Patientinnen mit OC und CG

Einen Zusammenhang zwischen der Zytokinexpression im Serum und Aszites und IL-1  $\alpha$  und IL-1  $\beta$  Genpolymorphismen haben wir bei 33 Patientinnen mit OC und 39 Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen untersucht.

In der Tabelle 29 wurden die Zytokinekonzentrationen und Genotypenhäufigkeiten bei den 33 Patientinnen mit OC dargestellt.

Tabelle 29: Genotypenhäufigkeiten und Expression der Zytokinen im Aszites und Serum beim OC

IL-1 Genotypen		IL-1 [pg/ml]	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardfehler des Mittelwerts
IL 1A	T/T	IL-1 $\alpha$ Aszites	2,801	1	1	7,918	1,204
	N=6 (18,8%)	IL-1 $\alpha$ Serum	1	1	1	1	0
		IL-1 $\beta$ Aszites	2,444	1,491	0,100	8	1,269
		IL-1 $\beta$ Serum	1,202	0,258	0,100	4,121	0,686
		IL-1 RA Aszites	1396,323	969,901	205,731	3000	526,775
		IL1 RA Serum	976,871	533,695	191,131	3000	441,042
		T/C	IL-1 $\alpha$ Aszites	6,894	1	1	48,005
	N=9 (28,1%)	IL-1 $\alpha$ Serum	1,000	1	1	1	0
		IL-1 $\beta$ Aszites	2,099	0,410	0,100	8	1,040
		IL-1 $\beta$ Serum	0,963	0,173	0,100	6,383	0,684
		IL-1 RA Aszites	1727,400	1352,930	176,220	3000	396,595
		IL-1 RA Serum pg/ml	1584,521	1189,810	193,468	3000	383,509
		C/C	IL-1 $\alpha$ Aszites	5,128	1	1	23,794
	N=17 (53,1%)	IL-1 $\alpha$ Serum	1	1	1	1	0
		IL-1 $\beta$ Aszites	4,242	2,882	0,437	8	0,812

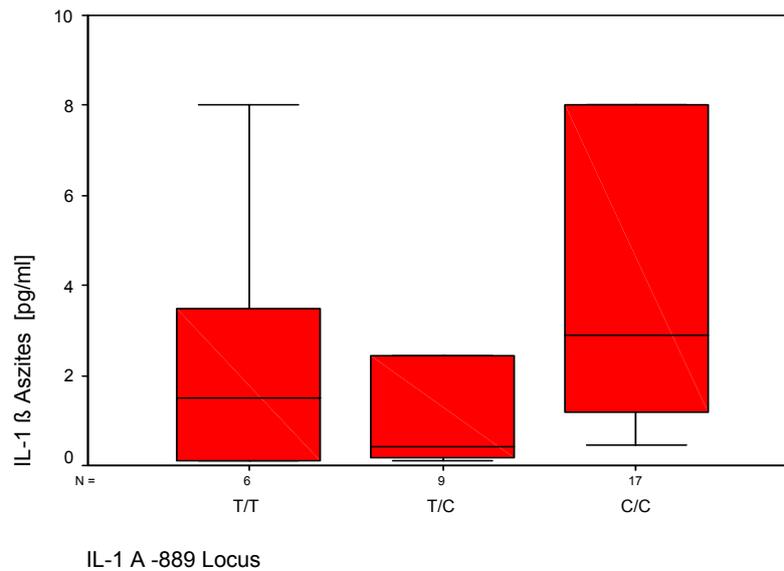
## Ergebnisse

		IL-1 $\beta$ Serum	0,861	0,290	0,100	8	0,456
		IL-1 RA Aszites	1816,538	1991,960	176,220	3000	281,540
		IL-1 RA Serum	1677,991	1706,230	107,491	3000	282,263
IL1B	T/T	IL-1 $\alpha$ Aszites	2,433	1	1	5,299	1,433
	N=3 (9,1%)	IL-1 $\alpha$ Serum	1	1	1	1	0
		IL-1 $\beta$ Aszites	2,761	1,021	0,410	6,852	2,053
		IL-1 $\beta$ Serum	2,284	0,324	0,146	6,383	2,050
		IL-1 RA Aszites	1121,607	502,161	176,220	2686,440	788,054
		IL-1 RA Serum	1314,109	1795,680	193,468	1953,180	562,162
		C/T  N=17 (51,5%)	IL-1 $\alpha$ Aszites	7,327	1	1	48,005
	IL-1 $\alpha$ Serum		1	1	1	1	0
	IL-1 $\beta$ Aszites		2,946	1,717	0,100	8	0,743
	IL-1 $\beta$ Serum		1,065	0,177	0,100	8	0,504
	IL-1 RA Aszites		1648,617	1352,930	205,731	3000	287,466
	IL1 RA Serum		1313,728	754,534	107,491	3000	283,768
	C/C  N=13 (39,4%)		IL-1 $\alpha$ Aszites	2,705	1	1	8,608
		IL-1 $\alpha$ Serum	1	1	1	1	0
		IL-1 $\beta$ Aszites	3,659	1,511	0,100	8	1,035
		IL-1 $\beta$ Serum	0,442	0,270	0,100	1,480	0,122
		IL-1 RA Aszites	1818,660	1496,230	176,220	3000	327,499
		IL-1 RA Serum	1750,817	1706,230	191,131	3000	322,909

Die Allelenhäufigkeiten waren für –889 C 43 (67,2%), -889 T 21 (32,8%), für –511 C 43 (65,15%) und –511 T 23 (34,8%) beim OC.

Die Expression von IL-1  $\beta$  im Aszites war bei Patientinnen mit OC mit einem C/C Genotyp am –889 Locus der IL-1 A Gene, in Vergleich mit T/C und T/T Genotypen signifikant erhöht ( $p=0,04$ ) (Abb. 31).

Abb. 31: Unterschiedliche Expression von IL-1  $\beta$  im Aszites in Abhängigkeit von IL-1 A Genotypen am –889 Locus



Die Genotypenhäufigkeiten und IL-1 Konzentrationen im Serum und Aszites für die IL-1A und IL-1 B untersuchten Polymorphismen beim CG sind in der Tabelle 30 zusammengefasst.

Tabelle 30: Genotypenhäufigkeiten und Expression der Zytokinen im Aszites und Serum beim CG

IL-1 Genotypen		IL-1 [pg/ml]	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardfehler des Mittelwerts
IL 1A	T/T N=1 (3%)	IL-1 α Aszites	-.	-.	-.	-.	-.
		IL-1 α Serum	1	1	1	1	-.
		IL-1 β Aszites	-.	-.	-.	-.	-.
		IL-1 β Serum	0,245	0,245	0,245	0,245	-.
		IL-1 RA Aszites	-.	-.	-.	-.	-.
		IL-1 RA Serum	174,737	174,737	174,737	174,737	-.
	T/C N=18 (54,5%)	IL-1 α Aszites	6,155	5,457	4,381	8,628	1,275
		IL-1 α Serum	1	1	1	1	0
		IL-1 β Aszites	1,563	0,553	0,534	3,601	1,019
		IL-1 β Serum	0,345	0,214	0,140	2,306	0,117
		IL-1 RA Aszites	1381,935	776,308	369,496	3000	817,512
		IL-1 RA Serum	839,608	321,937	174,457	3000	225,855

## Ergebnisse

	C/C  N=14 (42,4%)	IL-1 $\alpha$ Aszites	3,460	2,761	1	7,316	1,530
		IL-1 $\alpha$ Serum	1,264	1	1	4,429	0,264
		IL-1 $\beta$ Aszites	2,498	0,834	0,326	8,000	1,842
		IL-1 $\beta$ Serum	0,409	0,253	0,145	1,507	0,104
		IL-1 RA Aszites	958,225	367,489	97,924	3000	692,009
		IL-1 RA Serum	920,685	469,109	131,840	3000	249,866
IL1B	T/T	IL-1 $\alpha$ Aszites	-.	-.	-.	-.	-.
	N=6 (19,4%)	IL-1 $\alpha$ Serum	1	1	1	1	0
		IL-1 $\beta$ Aszites	-.	-.	-.	-.	-.
		IL-1 $\beta$ Serum	0,298	0,214	0,145	0,713	0,087
		IL-1 RA Aszites	-.	-.	-.	-.	-.
		IL-1 RA Serum	317,588	254,486	174,457	736,291	86,386
		C/T	IL-1 $\alpha$ Aszites	4,232	4,381	1	7,316
	N=10 (32,3%)	IL-1 $\alpha$ Serum	1	1	1	1	0
		IL-1 $\beta$ Aszites	3,033	0,553	0,545	8	2,484
		IL-1 $\beta$ Serum	0,361	0,190	0,140	1,507	0,147
		IL-1 RA Aszites	1333,732	631,701	369,496	3000	836,565
		IL-1 RA Serum	978,600	576,464	178,951	2408,870	276,815
		C/C	IL-1 $\alpha$ Aszites	6,202	5,457	4,522	8,628
	N=15 (48,4%)	IL-1 $\alpha$ Serum	1,229	1	1	4,429	0,229
		IL-1 $\beta$ Aszites	1,752	1,122	0,534	3,601	0,940
		IL-1 $\beta$ Serum	0,422	0,253	0,153	2,306	0,138
		IL-1 RA Aszites	1293,195	776,308	103,276	3000	875,239
		IL-1 RA Serum	1071,781	535,555	174,737	3000	282,526

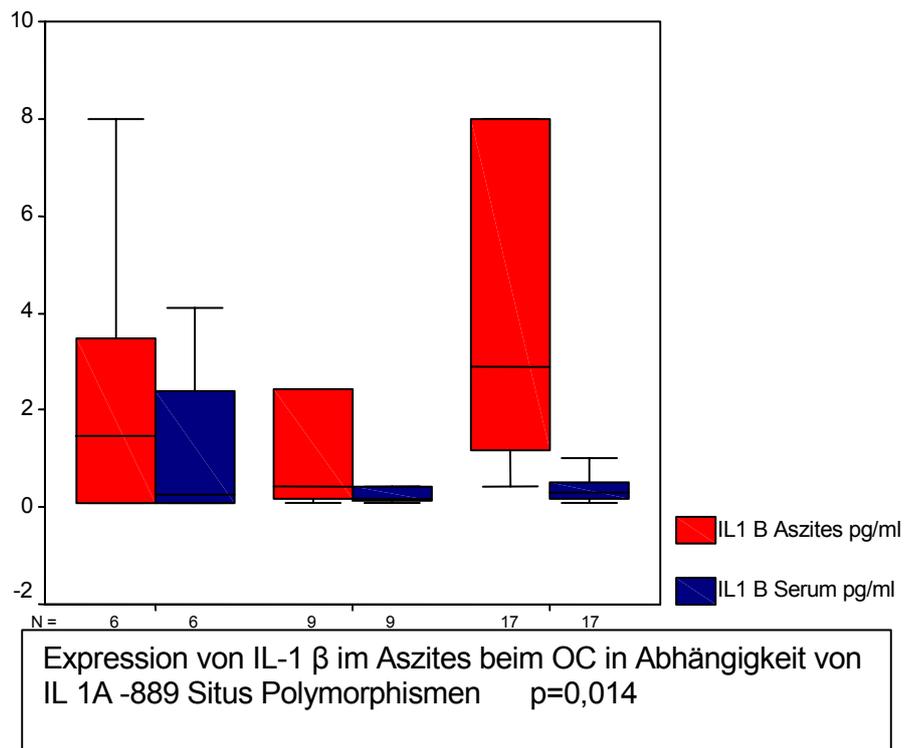
Die Allelenhäufigkeiten waren für –889 C 46 (69,7%), -889 T 20 (30,3%), für –511 C 40 (64,5%) und –511 T 22 (35,4%) beim CG.

Es gab keine signifikanten Unterschiede der Expression der IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  und IL-1 RA im Serum und Aszites in Abhängigkeit der IL-1 A und IL-1 B Polymorphismen in der CG.

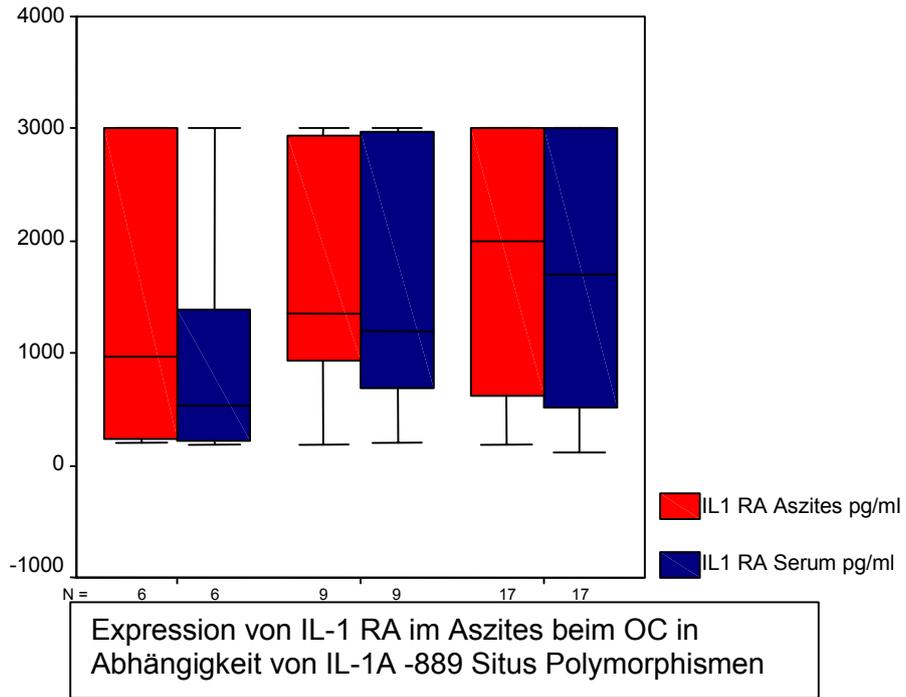
Der Vergleich der Zytokineexpression im Serum und Aszites für jeden Genotyp der IL-1 A (-889 Locus) und IL-1 B Gene (-511 Locus) beim OC und CG zeigte keinen signifikanten Unterschied (Abb. 32-33).

Abb. 32: Zytokinexpression in Abhängigkeit von IL-1 Genotypen beim OC

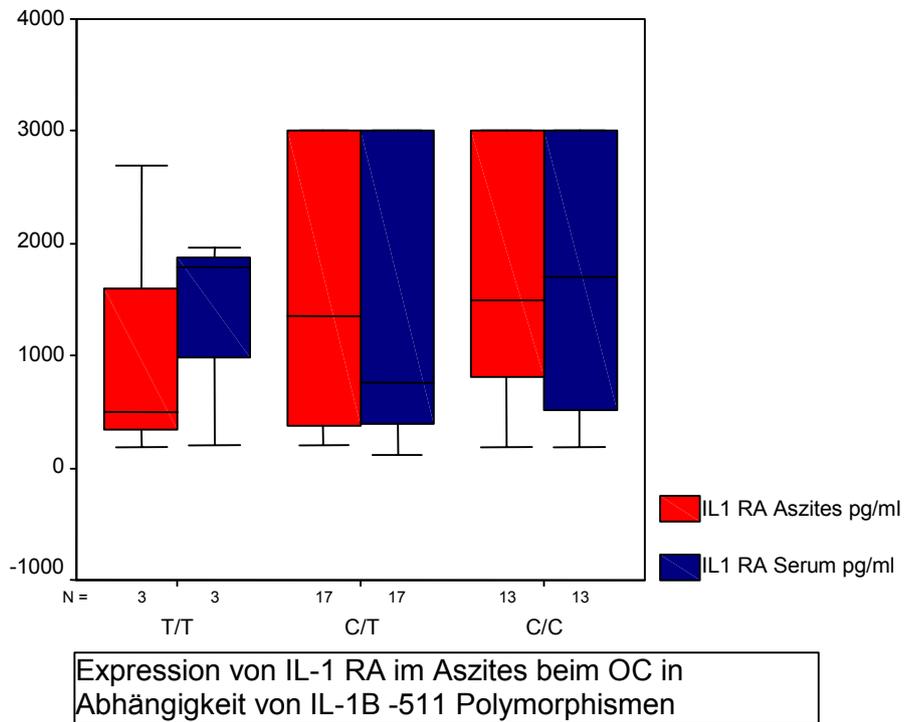
a)



b)



c)



d)

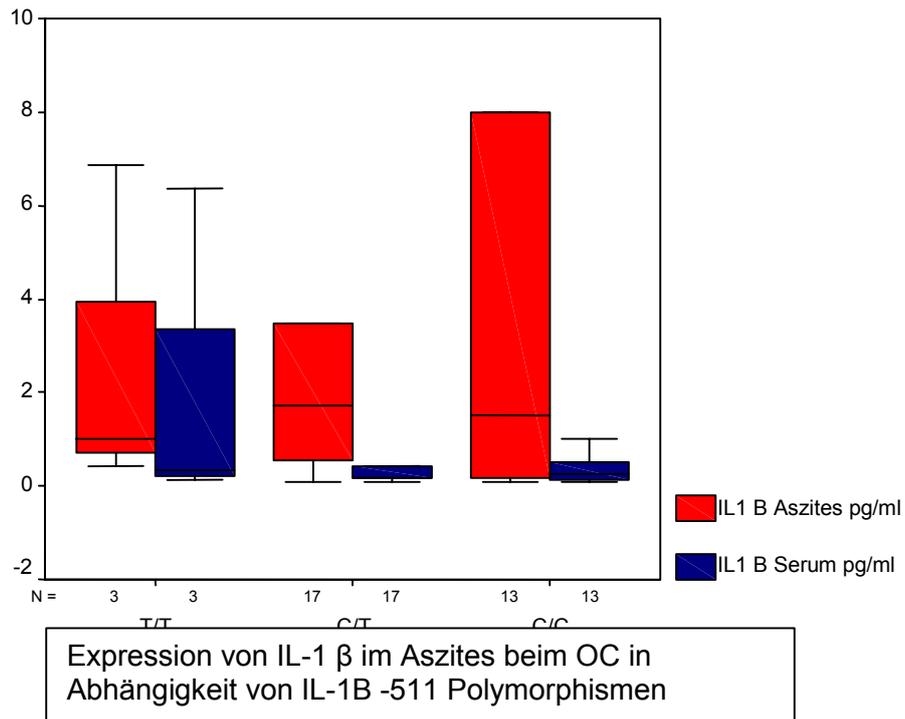
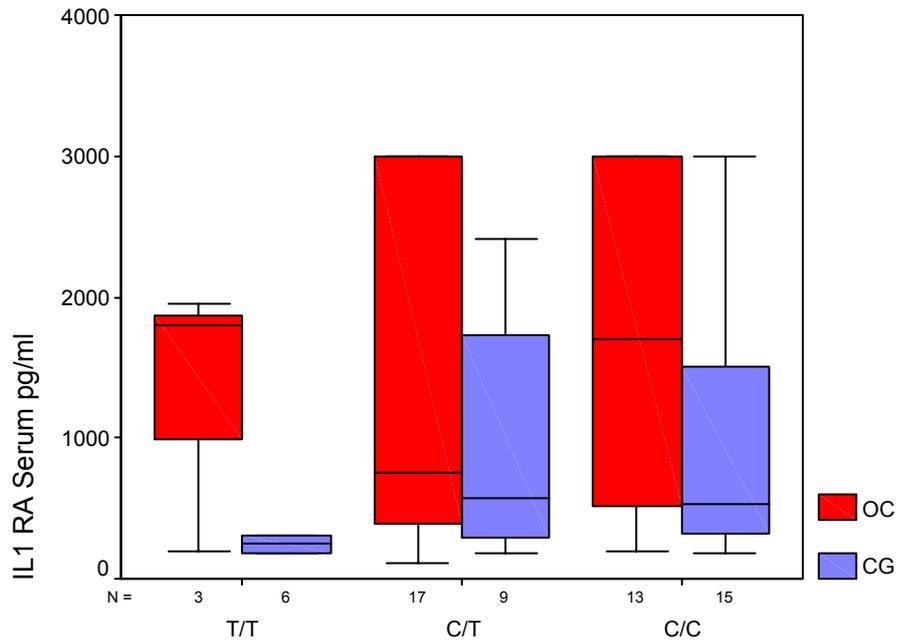
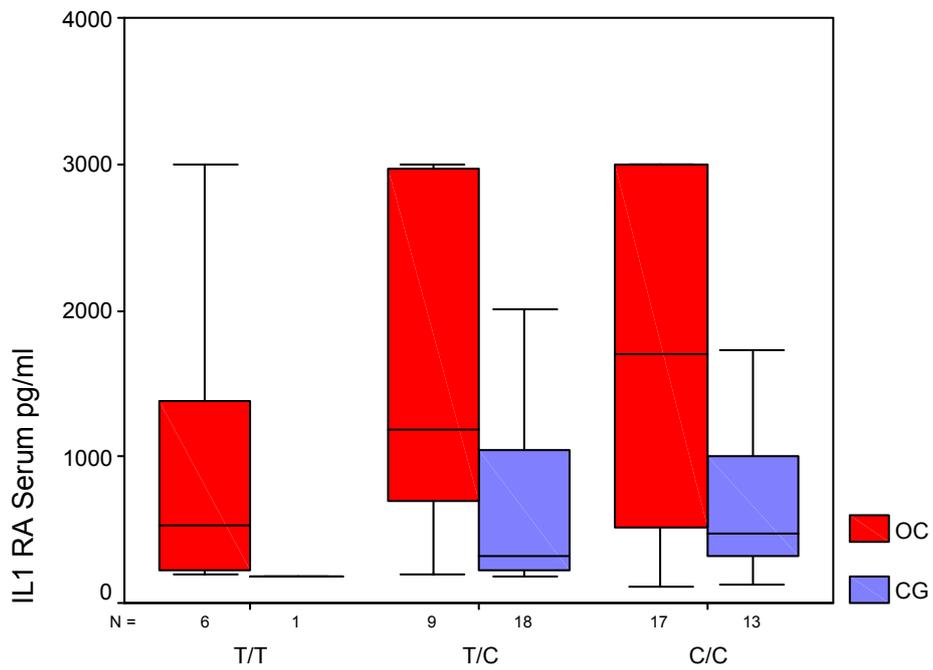


Abb. 33: Zytokinexpression in Abhängigkeit von IL-1 Genotypen beim OC in Vergleich zum CG

a) Expression von IL-1 RA im Serum in Abhängigkeit von IL-1 -511 und IL-1 A -899 Polymorphismen beim OC in Vergleich zum CG

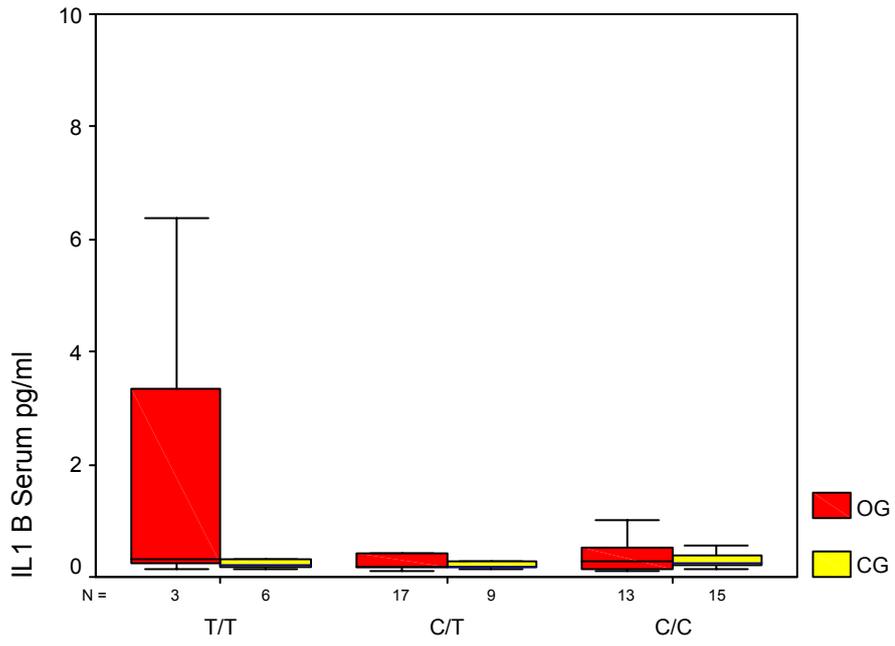


IL1B

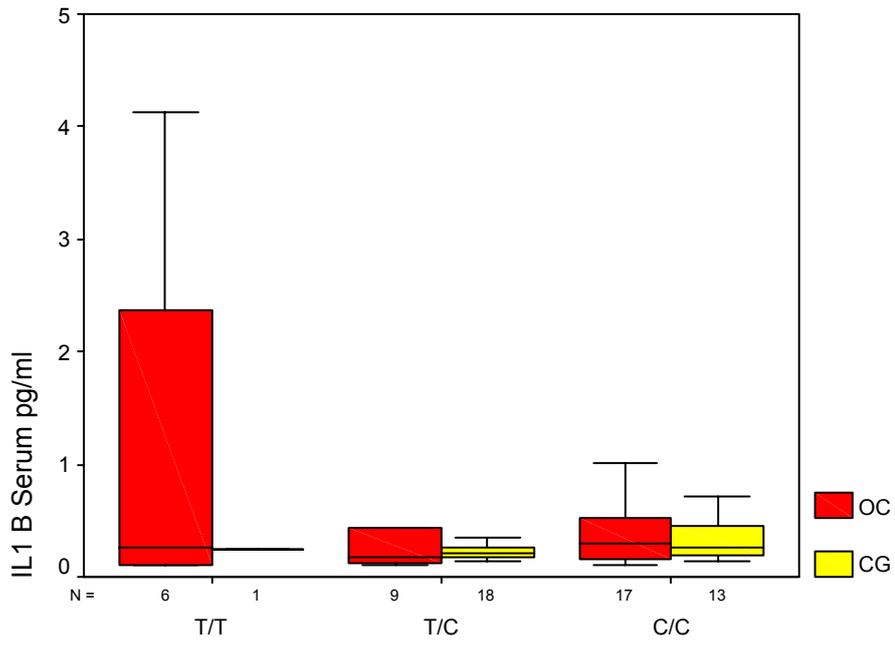


IL 1A

b) Expression von IL-1  $\beta$  im Serum in Abhängigkeit von IL-1 -511 und IL-1 A -899 Polymorphismen beim OC in Vergleich zum CG



IL1B



IL 1A