

**Aus der Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe der Medizinischen Fakultät  
Charité'- Universitätsmedizin Berlin**

**DISSERTATION**

**Die Prognostische Wertigkeit der Tumormarker  
CASA und CA 125 im Aszites und Serum bei  
Patientinnen mit einem primären oder  
rezidierten Ovarialkarzinom**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité'-  
Universitätsmedizin Berlin**

**von**

**Tina Jänisch  
aus Eisenhüttenstadt**

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. J. Sehouli  
2. Prof. Dr. med. J.-U. Blohmer  
3. Priv.- Doz. Dr. med. U. P. Neumann

Datum der Promotion: 16.05.2010

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seiten
1. Einleitung	7-26
1.1. Epidemiologie des Ovarialkarzinoms	7
1.2. Ätiologie	8
1.3. Histologie und Stadieneinteilung	11
1.4. Diagnostik	12
1.5. Therapie des Ovarialkarzinoms	14
1.6. Prognosefaktoren	17
1.6.1. Tumorstadium	17
1.6.2. Grading	18
1.6.3. histopathologischer Typ	18
1.6.4. postoperativer Tumorrest	18
1.6.5. Alter der Patientin bei Erstdiagnose	19
1.6.6. Aszites	20
1.6.7. Neuere Faktoren mit prognostischer Relevanz	20
1.7. Tumormarker CA 125	21
1.8. Tumormarker CASA	25
2. Methodik	27-36
2.1. Zielstellungen	
2.1.1. Fragestellungen zu der Patientinnengruppe mit einem primären oder rezidierten Ovarialkarzinom	27
2.1.2. Fragestellungen zu der Gruppe der Frauen mit benignen Erkrankungen des Ovars oder Uterus	28
2.2. Methodik	
2.2.1. Patientengut	28
2.2.2. Gewinnung des Probenmaterials	29
2.2.3. Erhebung der Patientendaten	30
2.2.4. Charakteristik der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom	31

2.2.5. Bestimmung des Tumormarkers CASA	33
2.2.6. Bestimmung des Tumormarkers CA 125	35
2.2.7. Statistische Auswertung	36
3. Ergebnisse	37-80
3.1. Verteilung der Proben auf die 3 Kontrollgruppen	37
3.2. Vergleich der Tumormarkerkonzentrationen beim Ovarialkarzinom mit benignen gynäkologischen Erkrankungen	37
3.3. Charakteristika der Patientinnengruppe mit einem Ovarialkarzinom	42
3.3.1. FIGO als Prognosefaktor	44
3.3.2. Grading als Prognosefaktor	45
3.3.3. Postoperativer Tumorrest als Prognosefaktor	45
3.3.4. Aszitesmenge als Prognosefaktor	46
3.4. Serumkonzentrationen des CASA in Relation zu klassischen Tumormerkmalen	47
3.4.1. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom	48
3.4.2. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	49
3.4.3. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 8 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom	51
3.4.4. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 8 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	52
3.4.5. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 35 bzw. 65 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	53
3.5. Asziteskonzentrationen des CASA in Relation zu klassischen Tumormerkmalen	55
3.5.1. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom	55
3.5.2. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	56
3.5.3. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 8 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom	58

3.5.4. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 8 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	59
3.5.5. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 35 bzw.65 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	59
3.6. Serumkonzentrationen des CA 125 in Relation zu klassischen Tumormerkmalen	61
3.6.1. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 35 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom	62
3.6.2. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 35 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	63
3.6.3. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 65 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom	64
3.6.4. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 65 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	66
3.6.5. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom	66
3.6.6. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	67
3.7. Asziteskonzentrationen des CA 125 in Relation zu klassischen Tumormerkmalen	69
3.7.1. CA 125 im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom	69
3.7.2. CA 125 im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	70
3.7.3. CA 125 im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 1000 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben	72
3.8. Zusammenfassender Überblick aller Ergebnisse	74
4. Diskussion	81- 99
4.1. Bewertung der präoperativen Serumkonzentration des CA 125 und CASA zur Unterscheidung benigner gynäkologischer Erkrankungen und des Ovarialkarzinoms	81
4.2. Prognostische Wertigkeit anerkannter Tumormerkmale als Prognosefaktor	81

4.3. Prognostische Wertigkeit des CA 125 im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom	84
4.4. Prognostische Wertigkeit des CASA im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom	93
5. Zusammenfassung	100
6. Literaturverzeichnis	105
7. Erklärung	118
8. Lebenslauf	119
9. Danksagung	120

# **1. Einleitung**

## **1.1. Epidemiologie des Ovarialkarzinoms**

Das Ovarialkarzinom ist das vierthäufigste Karzinom der Frau in Deutschland und den westlichen Industrienationen, hinter dem Mamma-Ca, dem Bronchialkarzinom sowie den Malignomen im Bereich des Colons und Rektums (von Georgi et al 2002; Jemal et al 2006; Robert Koch Institut 01.01.2008).

Innerhalb der Gruppe der tumorbedingten Todesfälle steht es derzeit mit ca. 5 Prozent an 4. Stelle hinter den Malignomen des Darms, der Lunge sowie des Magens und ist somit die häufigste Todesursache innerhalb der gynäkologischen Malignome. Das 5 Jahres- Überleben liegt bei 30-40 %, das Risiko an einem diagnostizierten Karzinom des Eierstocks zu versterben bei ca. 66 %. Somit versterben derzeit ca. 5200 Patientinnen pro Jahr in Deutschland an einem Malignom des Ovars (Cancer Research UK; Anual FIGO Report 2005; Robert Koch Institut 17.06.2006).

Die Inzidenz für Deutschland und die westlichen Industrienationen lag in den 90 –ziger Jahren noch bei knapp 7800 Neuerkrankungen pro Jahr und ist damit um ein Vielfaches höher als in den Ländern Afrikas und Asiens (Anual FIGO Report 2005, Narod et al 1998, Rubin et al 1996; Jemal et al 2006). Dabei lässt sich auf europäischer Ebene ein deutliches Nord- Südgefälle beobachten mit der höchsten Neuerkrankungsrate in den Ländern Skandinaviens, Großbritannien und Irland, mit Abnahme der Inzidenz in Südeuropa (Robert Koch Institut 2008). In den letzten Jahren wurde eine deutliche Zunahme der Inzidenz verzeichnet, derzeit liegt die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei ca. 10.000 pro Jahr (Robert Koch Institut 01.01.2008).

Innerhalb der Frauen mit einem primären Malignom des Ovars entfallen dabei rund 7200 Erkrankungen auf sporadisch auftretende Malignome (ca. 90- 93 %) und rund 600 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom vom hereditären Typ bei erhöhtem familiären Risiko jedoch ohne erkennbar autosomal dominanten Erbgang (Anual FIGO Report 2005, von Georgi et al 2002). Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt etwa 58 Jahre (Runnebaum et al 1998).

80 –90 % der Patientinnen sind bei Diagnosestellung älter als 40 Jahre, dagegen liegt der Anteil der Patientinnen mit einem Alter bis zu 20 Jahren unter 1 % (Holschneider et al 2000).

Die überwiegende Zahl der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zeigt bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Stadium (FIGO) III und IV (70 – 80 %), da es ein langes asymptomatisches klinisches Intervall zeigt und keine effektiven Screeninguntersuchungen existieren (Annual FIGO Report 2005).

Oft weisen erst die allgemeinen Symptome eines Tumors wie ungewollter Gewichtsverlust beziehungsweise Unterleibsbeschwerden oder eine Zunahme des Bauchumfanges durch Aszitesbildung auf ein Ovarialkarzinom hin (Goerke et al 1997).

## **1.2. Ätiologie**

Das allgemeine Risiko für eine Frau in ihrem Leben an einem Ovarialkarzinom zu erkranken liegt bei 1,4 – 1,8 % (Holschneider et al 2000; Robert Koch Institut 17.06.2006).

Die Entstehung des Ovarialkarzinoms scheint durch endokrinologische , genetische und andere multifaktorielle Einflüsse begünstigt zu sein, dennoch ist die Ätiologie im Detail noch weitgehend unklar.

Das Risiko für die Entstehung dieses Malignoms ist bei Nulliparae, Frauen mit früher Menarche (< 11 Jahre) oder später Menopause (> 55 Jahre) erhöht.

Auch eine späte erste Schwangerschaft (> 35 Jahre) oder eine Infertilität scheinen die Wahrscheinlichkeit an einem Ovarialkarzinom zu erkranken zu erhöhen (von Georgi et al 2002).

Der Einfluss der Eßgewohnheiten auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms wird derzeit kontrovers diskutiert. Ein gehäuftes Auftreten zeigt sich bei überwiegend fettreicher Ernährung sowie einem erhöhten Alkoholkonsum in den Industriestaaten.

Neuere Studien aus den vergangenen Jahren weisen darauf hin, dass das relative Risiko bei adipösen Frauen ebenfalls ansteigt (Engeland et al 2003; Purdie et al 2001; Patel et al 2006).

Dem liegt wahrscheinlich eine erhöhte periphere Östrogensynthese zugrunde (von Georgi et al 2002).



Auch somatische Mutationen im Genom der Körperzellen können die Entstehung eines sporadischen Ovarialkarzinoms bedingen. Ursächlich dafür ist in ca. 50 % der Fälle die Inaktivierung des p53- Tumorsuppressorgens durch vollständigen Verlust eines Allels in Kombination eines anderen durch Mutation veränderten Allels desselben Gens (von Georgi et al 2002).

Bei etwa 5 – 10 % der Ovarialkarzinome lässt sich eine familiäre Häufung beobachten (Holschneider et al 2000).

Der ersten Form des hereditären Ovarialkarzinoms liegt eine durch Mutation bedingte Inaktivierung des BRCA 1 oder BRCA 2- Gens in den Keimzellen zugrunde.

Diese Inaktivierung erhöht aber auch das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, weshalb diese Form des hereditären Ovarialkarzinoms als das „Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom“ („breast and ovarian cancer syndrome“ = BOC) bezeichnet wird.

Eine weitere Form des Karzinoms findet man in Kombination mit dem hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinom, wobei die Gene für die Kodierung der Reparaturenzyme der DNA durch Mutation inaktiviert sind (Runnebaum et al 1998, Rubin et al 1996).

Das kumulative Risiko nach dem 70. Lebensjahr ein Ovarialkarzinom zu entwickeln beträgt somit ca. 39 % bei einer Mutation im Bereich des BRCA 1- Gens und 11 % bei Veränderungen des BRCA 2 Genoms (Jacobs et al 2004; Riman et al 2004; Kashyap et al 2004).

Dagegen wirken sich Multiparität, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und eine operative Tubenligatur oder Hysterektomie protektiv auf die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms aus (Holschneider et al 2000, von Georgi et al 2002).

Hierbei korreliert die Zeitdauer der Einnahme von Ovulationshemmern mit dem protektiven Effekt auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms (von Georgi et al 2002).

Eine Studie der Universität von Kalifornien /USA beziffert das Risiko für eine Frau ohne familiäre Häufung des Malignoms, Multiparität und einer mindestens 4 jährigen Einnahme von oralen Kontrazeptiva in ihrem Leben an diesem Karzinom zu erkranken mit 0,6 %.

Dagegen steigt das Risiko bei vorliegender Nulliparität ohne die Einnahme von Ovulationshemmern auf 3,4 % und bei familiärer Häufung auf 9,4 % (Hartge et al 1994).

Bisher konnte für viele Einzelfaktoren der Einfluss auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms belegt werden, neuere Studien berücksichtigen dabei multifaktorielle Modelle zur Beurteilung der Risikofaktoren dieses Malignoms.

So werden derzeit für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms die Hyperovulations-, Gonadotropin- und Inflammatorische Hypothese diskutiert (von Georgi et al 2002).

### Hypothesen

#### **Hypothese der „Incessant Ovulation“**

Es wird vermutet, dass eine hohe Anzahl von Ovulationen zu rezidivierenden Mikrotraumen und Reparationen des ovariellen Oberflächenepithels führen, auf Basis möglicher spontaner Mutationen scheint sich das Risiko für eine ovarielle Neoplasie zu erhöhen.

Bei fehlender Ovulation ist das Auftreten eines Malignoms wesentlich seltener mit der Ausnahme von Keimzelltumoren deren Bildung dadurch begünstigt zu sein scheint (Fathalla et al 1971).

#### **Gonadotropin- Hypothese**

Es wird ein erhöhtes Risiko bei permanent erhöhten Gonadotropinspiegeln beschrieben, tierexperimentelle Studien haben eine erhöhte Apoptose- und Mitoserate im Ovarialepithel bei Zufuhr durch die in der Pille enthaltenden Gestagene erwiesen.

Fall- Kontrollstudien haben belegt, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva über 10 Jahre mit einer Risikoreduktion von 50 – 60 % für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms einhergehen.

Dennoch wird der Einfluss der Hormonsubstitutionstherapie bis heute kontrovers diskutiert, eine Metaanalyse mit 15 Fall- Kontrollstudien ergab ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung einer ovariellen Neoplasie bei alleiniger Östrogensubstitution. Auch die Analyse des Breast Cancer Detection Demonstration Project zeigte ein erhöhtes Risiko bei Östrogentherapie, dagegen wurde bei Frauen mit kombinierter Hormonsubstitution kein erhöhtes Risiko gefunden (Cramer et al 1983; Risch et al 1999).

#### **Androgen- Progesteron Interaktion**

Es wurden auf dem Oberflächenepithel von Ovarialtumoren Progesteron-, Androgen- sowie FSH- Rezeptoren entdeckt, wobei ein endgültiges Verständnis für den Einfluss dieser derzeit fehlt (Risch et al 1999).

#### **Exposition gegenüber Karzinogenen (via Tube)**

In einer Fall- Kontrollstudie konnte der protektive Einfluss einer Tubenligatur oder Hysterektomie mit einem Intervall von mehr als 20 Jahren auf die Entwicklung einer ovariellen

Neoplasie belegt werden, ist das Intervall zwischen Operation und Erstdiagnose des Malignoms kürzer, zeigte sich dieser Effekt nicht (Cramer et al 1995).

Ein retrograder Transport von Karzinogenen (Asbest; Talkum) über die Scheide wird bis heute kontrovers diskutiert, während eine Metaanalyse aus dem Jahr 2003 einen Zusammenhang mit der Entstehung einer ovariellen Malignoms postulierte, konnte in klinischen Studien dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden (Cramer et al 1995, Huncharek 2003).

### **1.3. Histologie und Stadieneinteilung**

Ovarielle Neoplasien können nach ihrem Ursprungsgewebe in 4 Tumorentitäten unterteilt werden (Goerke et al 1997):

- Borderline Tumoren
- Keimstrangtumoren (Granulosazell- oder Thekazelltumoren)
- Keimzelltumoren (Dysgerminom, Dottersacktumors)
- epitheliale vom Kapselepitel ausgehende Tumore (serös, muzinös usw.)

Das Ovarialkarzinom ist meist epithelialen Ursprungs und histopathologisch differenziert als seröses Karzinom (40 %), anschließend findet man in absteigender Häufigkeit endometroide (20 %), muzinöse (10 %), klarzellige, Brenner ~ und undifferenzierte Tumoren.

Bereits in frühen Stadien der Krebserkrankung findet sich eine diffus intraperitoneale Metastasierung sowie eine Streuung der Malignomzellen über das Lymphsystem in paraaortale Lymphknoten sowie in die Lymphknotenstationen des kleinen Beckens.

Eine hämatogene Metastasierung lässt sich oft erst in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mit vorwiegendem Befall von Lunge (15 %), Leber (10 %), Skelett (2 %) und Gehirn (2 %) beobachten (Goerke et al 1997; Schmalfeldt et al 2007).

Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms erfolgt in der Regel nach operativer Exploration, da es derzeit keine apparative diagnostische Maßnahme gibt, die ein operatives Staging ersetzen kann (Schmalfeldt et al 2007).

Klinisch anerkannt ist derzeit die TNM- Klassifizierung und die Klassifikation der Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrique (FIGO). Hierbei gehen sowohl die klinischen Befunde, der Operationssitus als auch die histopathologischen Resultate ein.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

TNM	FIGO	
T 1	I	Tumor auf Ovarien begrenzt
T 1a	Ia	Auf ein Ovar begrenzt, kein Aszites, Kapsel intakt
T 1b	Ib	Beide Ovarien befallen, Kapsel intakt, kein Aszites
T 1c	Ic	Wie Ia und Ib mit Kapseldurchbruch und Aszites
T 2	II	Befall eines/ beider Ovarien + Ausbreitung im Becken
T 2a	IIa	Uterus/Tubenbefall, kein Aszites
T 2b	IIb	Beckenorgane befallen, kein Aszites
T 2c	IIc	Beckenorgane befallen und Aszites
T 3	III	Wie II mit /ohne extrapelviner Metastasierung
	IIIa	Mikroskop. Metastasen außerhalb des kl. Beckens
	IIIb	Metastasen bis 2cm Größe außerhalb des kl. Beckens
	IIIc	Metastasen >2cm Größe / retroperitonealer LK-Befall
M1	IV	Fernmetastasen
N0		Kein Lk- Befall
N1		Regionärer (iliacaler/paraaortaler ) Lk-Befall

Borderlinetumoren lassen sich ebenso in seröse (55 %), muzinöse (40 %), mischzellige (2 %), endometroide (2 %) und klarzellige (unter 1 %) Typen unterteilen.

#### **1.4. Diagnostik**

Um zukünftig die Prognose der Patientinnen zu verbessern, ist eine frühzeitigere Diagnostik wünschenswert. Somit kommen Screening, effizienter Frühdiagnose sowie Diagnosesicherung mit verkürztem Intervall zwischen Diagnose und Therapie, verbunden mit einer effektiven Therapieplanung und – kontrolle, sowie der engmaschigen Nachsorge eine besondere Bedeutung zu (Sehouli et al 2005).

Eine Kombination aus gynäkologischem Ultraschall, vaginaler Sonographie und Bestimmung des Tumormarkers CA 125 haben bisher die besten Ergebnisse aufgezeigt (Sehouli et al 2005). Dennoch erfüllen sie bei weitem nicht die Anforderungen an ein effektives Screening.

Als sonographisch suspekt gelten Tumoren mit einer Größe von <12cm (prämenopausal) bzw. >3cm (postmenopausal), Aszitesnachweis, irreguläre Zystenwände sowie Septierungen und solide Anteile oder heterogene Binnenechos (Cohen et al 2002).

Für die transvaginale Sonographie können Sensitivitäten von bis zu 98 % erreicht werden, jedoch konnte in den letzten Jahren auch durch konsequenten Einsatzes dieser Untersuchungsmethode keine Verschiebung zugunsten der Tumorstadien I oder II beobachtet werden (Cohen et al 2002; Woodward et al 2007).

Durch die zusätzliche dopplersonographische Beurteilung von suspekten Herdbefunden kann die Rate falsch positiv vorhergesagter Malignome im Bereich der Adnexe gesenkt werden, wobei insbesondere bei den Borderline Tumoren und Frühstadien des Ovarialkarzinoms erhebliche Unschärfen bestehen.

Maligne Raumforderungen zeichnen sich oft aufgrund vermehrter Vaskularisierungsprozesse durch eine veränderte Gefäßarchitektur und pathologische Flussmuster aus (Reles et al 1997). Zur Erstellung des präoperativen Stagings komplettieren die Oberbauchsonographie, zur Beurteilung des Vorhandenseins von Leberfiliae oder Nierenstau, sowie die präoperative Bestimmung des Serum- CA 125 Wertes und die Röntgen- Thoraxuntersuchung auf einen eventuellen Pleuraerguß, die Diagnostik.

Der routinemäßige Einsatz von CT und MRT wird bis heute kontrovers diskutiert und dient überwiegend der Beschreibung der Ausbreitung eines bereits bekannten Ovarialkarzinoms (Ricke et al 2003).

Karzinomherde mit einer Größe von weniger als 0,5-1 cm können mit der CT meist nicht nachgewiesen werden, eine hohe Sensitivität zeigt die Computertomographie beim Auffinden von Metastasen im Bereich der Leber (Jung et al 2002).

Die MRT kann im Einzelfall Vorteile in der Beurteilung von karzinomatösen Veränderungen im Bereich des Peritoneums und des kleinen Beckens durch einen erhöhten Weichteilkontrast mit sich bringen (Cohen et al 1994; Ricke et al 2003).

Dennoch lässt sich ein routinemäßiger Einsatz von CT oder MRT beim Ovarialkarzinom nicht ableiten da sie bisher nicht in der Lage sind, frühzeitig pelvine oder paraaortale Lymphknotenmetastasen zu entdecken und die Sensitivität zur Detektion von Metastasen im Omentum majus mit 38 % sehr gering ist (Ricke et al 2003, Kim et al 2009).

Neuere Studien diskutieren das CT und MRT als nützliche diagnostische Hilfen bei asymptomatischen Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom und ansteigenden CA 125 Konzentrationen im Follow-up, ein Rezidiv zu diagnostizieren (Gadducci et al 2009). Ebenso wird der Einsatz des PET oder des Scanner CT's zur früheren Visualisierung von Metastasen diskutiert (Gadducci et al 2009).

## **1.5. Therapie des Ovarialkarzinoms**

Das First- line- Management des Ovarialkarzinoms besteht derzeit aus der primär-operativen Zytoreduktion und anschließender adjuvanter systemisch zytostatischen Behandlung. Primäres Ziel der operativen Therapie ist eine maximal Tumorreduktion bzw. makroskopische Tumorfreiheit.

Dazu gehört stets die systematische Exploration des Abdomens mit Entnahme von Aszites bzw. einer Peritoneallavage. Das weitere operative Vorgehen sollte leitliniengerecht erfolgen (S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren, [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)) und beinhaltet in der Regel die explorative Längslaparotomie mit Hysterektomie, beidseitiger Salpingoophorektomie, eine infragastrale Netzresektion und die Resektion befallener Darmabschnitte sowie bei makroskopischer Tumorfreiheit die systematische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie. Auf die paraaortale Lymphonodektomie sollte auch in frühen Tumorstadien nicht verzichtet werden, da in bis zu 75 % der Fälle ausschließlich ein paraaortaler Lymphknotenbefall zwischen dem Abgang der Art. mesenterica inferior und Aa.+ Va. renales und nur in 10 % der Fälle ein Befall der pelvinen Lymphknotenstationen zu verzeichnen ist und das „Upstaging“ erhebliche klinische Konsequenzen betreffend der Wahl der adjuvanten Chemotherapie besitzt (Schmalfeldt et al 2007; Sehouli et al 2006).

Zahlreiche Studien belegen, dass die Patientinnen von einer maximalen Tumorreduktion profitieren, der postoperativ verbleibende Tumorrest ist der wichtigste Prognosefaktor bezüglich des Gesamt – als auch des rezidivfreien Überlebens (Hoskins et al 1993; Lichtenegger et al 1998; AGO 01.01.2008). Der postoperative Tumorrest ist derzeit der einzige Prognosefaktor der sich effektiv beeinflussen lässt.

Eine Metaanalyse aus dem Zeitraum von 1989 – 1998 belegte eindrucksvoll, den Einfluss der operativen Tumorreduktion auf das Gesamtüberleben.

In einer Kohortenstudie an 6885 Frauen mit einem Ovarialkarzinom FIGO III und IV mit primär operativer und anschließender zytostatischer Therapie wiesen Frauen mit 75 % der maximalen Zytoreduktion ein geschätztes medianes Gesamtüberleben von 33,9 Monaten auf.

Kohorten mit 25 % des maximalen Tumordebulkings zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 22,7 Monaten. Somit ging jede 10 % ige Erhöhung der maximalen Zytoreduktion mit einer 5,5 % igen Zunahme der medianen Überlebenszeit einher (Bristow et al 2002).

Patientinnen im frühen Stadium IA, Grad 1 benötigen keine adjuvante Chemotherapie vorausgesetzt, ein adäquates chirurgisches Staging ist erfolgt. Für das Stadium I B, Grad 1 liegen bis heute nicht ausreichende Daten vor um den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zu belegen (AGO 2008).

Der internationale Standard der First- line- Therapie auf Basis des Evidence –based –Medicine- Levels I besteht aufgrund der hohen chemotherapeutischen Sensibilität derzeit in der Gabe einer kombinierten Chemotherapie über 3- 6 Zyklen aus einem platinhaltigen Chemotherapeutikum mit Paclitaxel für die FIGO Stadien IIB – IV (Harries et al 2002; AGO Leitlinie 2008).

Dadurch kann eine Risikominimierung bezüglich eines Rezidivs sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden.

Das zunächst verwendete Cisplatin wurde Mitte der 90-er Jahre durch das Carboplatin ersetzt, da es eine Verbesserung der Lebensqualität insbesondere durch Reduktion der Neurotoxizität mit sich brachte (Möbus et al 1998).

So hat sich heute aufgrund des Nebenwirkungsprofils die kombinierte Gabe von Paclitaxel und Carboplatin durchgesetzt.

Drei Regimes als Golden Standard der First- Line- Chemotherapie wurden auf dem ASCO Kongress 2000 vorgestellt:

- 3 Stunden Infusion von Paclitaxel (Dosis 175 mg / Quadratmeter KOF) plus Carboplatin ( $AUC \geq 5$  ; bester therapeutischer Index)
- Paclitaxel (135 mg/ Quadratmeter KOF) plus Cisplatin (75mg/Quadratmeter KOF)
- 24 Stunden Infusion von Paclitaxel (135 mg/Quadratmeter KOF) plus Carboplatin ( $AUC \geq 5$ )

Es gibt bis heute noch keine Therapie, die nach 6 Zyklen einer platin-/taxanhaltigen Chemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielen kann (AGO, AWMF 2008).

Hohe Rezidivraten von 65 % unterstreichen den hohen Bedarf an effektiven Therapien, sowohl für sogenannte platinsensitive, als auch platinresistente Erkrankungssituationen.

Diese Einteilung beruht auf der Tatsache, dass Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten nach Abschluss des letzten Zyklus der platinhaltigen Erstlinientherapie eine hohe Chance auf ein erneutes Therapieansprechen haben.

Dennoch ist das Ansprechen meist nur passager und von kurzer Dauer.

Aufgrund von randomisierten Studien gelten für dieses Patientinnenkollektiv die Reinduktion mit Paclitaxel plus Carboplatin oder Carboplatin plus Gemcitabin als die Therapie der Wahl (AGO 2008).

Bei Frauen mit einem platinrefraktärem Tumor, d.h. einem primären Tumorwachstum unter Platin oder Platin /Paclitaxel- haltiger Chemotherapie oder einer Frührezidivierung innerhalb von 6 Monaten, zeigte sich die Überlegenheit der Chemomonotheapie gegenüber einer Hormontherapie oder Kombinationschemotherapie. Dennoch sind die Ergebnisse bezüglich dieses Patientinnenklientels sehr inhomogen und unbefriedigend, derzeit gilt die Empfehlung laut S2- Leitlinie die Gabe von Topotecan oder Caelyx als Therapie der Wahl (AGO 2008; Sehouli 2007).

Der Antikörper Abagovomab, der nach Operation sowie systemischer Chemotherapie bei klinischer, bildmorphologischer oder serologischer Remission zum Einsatz kommt, ist derzeit weiterhin Gegenstand klinischer Studien. Er präsentiert dem Immunsystem ein Protein welches dem CA 125 ähnelt , dabei sind bei bis zu 70 % der Patientinnen eine Immunreaktion zu erwarten und es wurden signifikante Vorteile im Gesamtüberleben beschrieben (Siggelkow et al 2008). Ein weiterer Ansatz verfolgt die AGO-Ovar-11-Studie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab, welcher nach Primäroperation als erweiterte adjuvante Therapieoption eingesetzt wird (Siggelkow et al 2008).

Der Stellenwert der chirurgischen Intervention beim rezidivierten Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studien belegen, als prognostisch günstige Parameter für das Erreichen eines tumorfreien Situs gelten ein guter Allgemeinzustand, Tumorfreiheit nach Primäroperation und fehlender Aszites. Daher sollte Patientinnen mit platinsensiblem Ovarialkarzinom bei denen Tumorfreiheit erreichbar scheint die Rezidivoperation angeboten werden (AGO 2008).

Systemisch ist die platinhaltige Kombinationstherapie der Platinmonotheapie überlegen, empfohlen wird eine Kombination aus Carboplatin plus Paclitaxel/ Gemcitabin. Lediglich bei



Kontraindikationen ist eine carboplatinhaltige Monotherapie Therapie der Wahl beim platinsensiblen Ovarialkarzinom (AGO 2008).

Bei der Therapie des rezidierten platinrefraktären Ovarialkarzinoms sollte der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen.

Eine chemotherapeutische Kombinationstherapie bietet bisher keine Vorteile gegenüber einer Monotherapie, höchste Effektivität bieten derzeit Topotecan, Doxorubicin und Paclitaxel (sofern keine Vorbehandlung mit einem Taxan erfolgt ist) (AGO 2008; AWMF 2008).

## **1.6. Prognosefaktoren**

Als Prognosefaktoren versteht man Merkmale eines Tumors, welche Informationen über den zu erwartenden Krankheitsverlauf unabhängig von der Therapie liefern können.

Zahlreiche Studie haben sich bis heute mit dieser Thematik befasst , dennoch wird der Stellenwert echter Prognosefaktoren in der Literatur häufig kontrovers diskutiert.

Anerkannte Prognosefaktoren reflektieren im Allgemeinen entweder das biologische Erscheinungsbild des Tumors oder korrelieren mit der Ausbreitung bzw. dem Therapieerfolg (Sehouli et al 2007).

In bisher zahlreich durchgeführten Studien zur prognostischen Wertigkeit einzelner Faktoren konnte die Signifikanz des Einflusses auf das Überleben der Patientinnen für das FIGO, dem Grading (nur in Frühstadien), dem postoperativen Tumorrest und weniger für den histologischen Typ nachgewiesen werden (Holschneider et al 2000).

### **1.6.1. Tumorstadium**

Die größte klinische Akzeptanz und Bedeutung wird neben dem postoperativen Tumorrest dem FIGO zugeschrieben.

Das 5- Jahres- Überleben liegt derzeit bei :

90 %	FIGO Ia/ Ib
56- 88 %	FIGO Ic/ IIa
20- 45 %	FIGO IIIc bei Tm- Rest unter 1 cm
< 20 %	FIGO III/ IV

(Anual FIGO Report 2008)

Bis heute belegen zahlreiche Multivarianzanalysen die prognostische Wertigkeit des Tumorstadiums für das Überleben bei Patientinnen mit einem diagnostizierten Ovarialkarzinom (Vergote et al 2001; Anual FIGO Report 2005).

Grundlage für die Beurteilung der Prognose ist die exakte Erfassung des Tumorbefalls, darin liegen bis heute die meisten Unsicherheiten, so werden sowohl Patientinnen mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen, als auch Patientinnen mit diffuser peritonealer Metastasierung in das FIGO Stadium IIIc eingruppiert, obwohl sich die Prognosen bezüglich des 3- Jahresüberlebens deutlich unterscheiden.

### **1.6.2. Grading**

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich im Hinblick des Einflusses des Gradings des Primärtumors auf das Gesamtüberleben.

So liegt das 5- Jahres- Überleben bei einem Differenzierungsgrad 1 bei 70 % und fällt auf 64 % beziehungsweise 19 % bei Patientinnen mit einem Tumorgrading von 2 oder 3, allerdings zeigen diese Ergebnisse keine Signifikanz (Holschneider et al 2000).

Die Uneinheitlichkeit der Datenlage hier könnte in den unterschiedlichen Klassifizierungssystemen zur Einstufung des Gradings liegen.

Die gängigsten Einteilungen stellen das ältere WHO Schema und die Klassifikation nach Silverberg dar. Nur für das Stadium I scheint das Grading eine prognostische Relevanz zu haben (Dembo et al 1990; Naegele et al 1995).

### **1.6.3. Histopathologischer Typ**

Die prognostische Relevanz des histologischen Typs des Tumors wird dagegen bis heute kontrovers diskutiert. Im klinischen Alltag kommt dem histologischen Typ bezüglich des therapeutischen Regimes keine Bedeutung zu.

Einige Studien konnten das schlechtere Outcome für Patientinnen mit einem klarzelligen oder kleinzelligen Ovarialkarzinom belegen, während andere Untersuchungen lediglich in univariater Betrachtungsweise eine andere Prognose für bestimmte histologische Subtypen gegenüber den serösen Karzinomen belegten (Holschneider et al 2000; Kommos et al 1998, Paramasivam et al 2005).

### **1.6.4. Postoperativer Tumorrest**

Die prognostische Wertigkeit des postoperativen Tumorrestes dagegen ist gesichert.

So weisen Patientinnen, bei denen weder makroskopisch noch mikroskopisch erkennbare Residuen des Tumors intraabdominell verbleiben, mit einem 5- Jahres- Überleben von 38,2 % beziehungsweise 56,5 %, die beste Prognose im Vergleich zur Gruppe der Frauen mit einem postoperativen Tumorrest von  $\leq 2$ cm oder  $> 2$ cm mit einem 5- Jahres- Überleben von 32,5 % und 13,1 % auf (Kommoss et al 1998).

Eine signifikante Relevanz des postoperativen Resttumors auf das Überleben haben zahlreiche Studien belegen können (Bristow et al 2002, Berman et al 2003, Tingulstad et al 2003, Osman et al 2008, Lan et al 2008) .

Neuere Studien unterscheiden den postoperativen Tumorrest makroskopisch tumorfrei; kleiner/gleich einer Größe von 1 cm und mehr als 1 cm (Eisenkop et al 2002, Osman et al 2008).

#### **1.6.5. Alter der Patientin bei Erstdiagnose**

Es konnte bisher ebenfalls die prognostische Relevanz des Alters der Patientin bei Primärdiagnose auf das Outcome belegt werden (Tingulstad et al 2003, Kommoss et al 1998). Die Datenlage hierzu ist aber unübersichtlich, da verschiedene Altersgrenzen herangezogen wurden.

So liegt das 5-Jahres-Überleben bei Frauen unter 30 Jahren bei 76,1 %, beziehungsweise bei 61,8 % und 49,8 % in der Gruppe der Frauen zwischen 30 und 40, beziehungsweise 40 und 50 Jahren und fällt auf 43,7 % bei Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr bei Diagnosestellung.

Bei Patientinnen mit einem Alter von 60 bis 70 Jahren und 70 bis 80 Jahren liegt das 5- Jahres-Überleben bei durchschnittlich 34,3 % und 27,1 %, wobei es auf 18,1 % fällt, wenn die Frau zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als 80 Jahre ist (Kommoss et al 1998).

Die altersspezifische Mortalitätsrate für das Ovarialkarzinom pro 100 000 der Bevölkerung liegt derzeit in Deutschland bei:

30 – 39 Jahre	0,73- 1,03
40- 49 Jahre	2,95- 4,80
50- 59 Jahre	10,08- 16,09
60- 69 Jahre	26,79- 33,76
70- 79 Jahre	40,22- 50,08
80- 84 Jahre	65,68
über 85 Jahre	62,42

(Robert Koch Institut 2003, aktualisiert am 20.09.2007)

### **1.6.6. Aszites**

Auch der Nachweis von Aszites wurde in den letzten Jahren sowohl als prädiktiver als auch prognostischer Faktor diskutiert (Dembo et al 1990, Puls et al 1996).

Bei Ovarialkarzinompatientinnen lässt sich in fast 30 % der Fälle Aszites nachweisen, dabei sind vor allem die hämatogene, lymphogene und transperitoneale Metastasierung bedeutsam.

Durch Abschilferungen des Oberflächenepithels des Malignoms und Ansiedelung in anatomisch begünstigten Spalträumen (Douglasraum) und des damit verbundenen Tumorwachstums dort, kann es zur Blockade der abfließenden intra- und retroperitonealen Lymphgebiete und damit zur Bildung von Aszites kommen (Puls et al 1996).

In den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV scheint der Aszites ein signifikanter Prognosefaktor zu sein, wobei die Literatur bezüglich des Stellenwertes insgesamt uneinheitlich ist. So zeigte sich, dass das 5-Jahres-Überleben von 45 % auf 5 % fiel, wenn bei den Patientinnen intraoperativ Aszites nachgewiesen werden konnte (Puls et al 1996).

In der Multivarianzanalyse an Patientinnen mit einem Tumorstadium I von Vergote et al konnte keiner der eingeschlossenen Faktoren, wie Aszites, histologischer Typ, FIGO- Stadium und Tumorgröße als signifikanter Prognosefaktor bestätigt werden (Vergote et al 2001).

### **1.6.7. Neuere Faktoren mit prognostischer Relevanz**

In den letzten Jahren begann zusätzlich eine Diskussion über den Einfluss neuer molekularbiologischer Faktoren des Tumors auf die Überlebenschancen der Frauen.

So konnte in einigen Studien ein Einfluss des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der Einfluss des DNA- Gehaltes des Ovarialkarzinoms belegt werden (Kommos et al 1998).

Die Relevanz des Progesteron – und Östrogenrezeptorstatus wird kontrovers diskutiert, in biochemischen Analysen konnten in etwa 40 % der ovariellen Malignome entsprechende Rezeptoren nachgewiesen werden (Kommos et al 1998).

Insgesamt bietet, aufgrund der diskordanten Ergebnisse, der Hormonrezeptorstatus bisher keine prognostische Relevanz.

Die prognostische Bedeutung der DNA- Ploidie in Ovarialkarzinomen zeigt ebenso inhomogene Ergebnisse, die Aneuploidie korreliert signifikant mit dem Tumorstadium und

Differenzierungsgrad und zeigt Relevanz bezüglich des Krankheitsverlaufes (Vergote et al 2001).

Gegenstand weiterer Studien sind ebenso die prognostische Relevanz der Überexpression des c-erbB2- Onkogens sowie des p53-Tumorsuppressorgens und zahlreicher Wachstumsfaktoren (M-CSF,EGF), Hitzeschockproteine (HSP 60), Tumorproteasen (Cathepsin D) und Plasminogenaktivatoren beziehungsweise –inhibitoren (Kommoss et al 1998, Agarwal et al 2003, Baron- Hay et al 2004 ). Aktuell ist aber der definitive Stellenwert dieser Faktoren unklar und nicht etabliert.

### **1.7. Tumormarker CA 125**

Der potentielle Wert eines Tumormarkers definiert sich entweder durch seine Fähigkeit als Screening- und Diagnoseparameter, als Prognosefaktor oder als Verlaufsparemeter zur Bewertung der Effizienz einer Therapie und Rezidivindikator zu fungieren (Rustin et al 1990). Hiervon sind prädiktive Faktoren abzugrenzen, die den Erfolg eines Therapieansprechens vorhersagen können.

Für das Ovarialkarzinom existiert mit dem Cancer- associated- antigen CA 125 ein Marker, der sich durch seine ausreichend hohe Spezifität und Sensitivität besonders in der Rezidiverkennung und der Therapiekontrolle im klinischen Alltag auszeichnet (Meyer et al 2000).

Er ist der derzeit meist untersuchte Tumormarker zum Ovarialkarzinom und ist bei über 80 % der Patientinnen in erhöhter Konzentration nachzuweisen, die Höhe korreliert dabei mit dem Stadium bzw. dem histologischen Tumorsubtyp (Meyer et al 2000).

Im Mittel kann eine Veränderung der Serumkonzentration des CA 125 eine Progression mit einer Genauigkeit von ca. 60 Tagen vorhersagen (Meyer et al 2000, Gadducci et al 2009).

Nach seiner Entdeckung 1981 durch Bast et al, der durch die Injektion von Ovarialkarzinomzellen bei Mäusen den Anstieg des Antikörpers OC125 nachwies, an den sich das Antigen bindet, erfolgte zunächst die Untersuchung der Struktur und Funktion des

220 KD schweren N-ständig glykosylierten Glykoproteins (Bast et al 1983).

1983 gelang es, eine immunradiometrische Bestimmungsmethode zur Messung des Tumormarkers im Serum zu beschreiben (Bast et al 1983).

Es konnte bisher als Oberflächenantigen des Tubenepithels, des Endometriums, des normalen ovariellen Epithels sowie auf den Mesothelzellen der Pleura, des Perikards und des Peritoneums nachgewiesen werden (Bast et al 1981; Tuxen et al 1995).

Der Nachweis des Tumorantigens im Blut ist durch die bei malignen Erkrankungen bedingte Gewebedestruktion und entzündungsbedingte Veränderungen wie der erhöhten Gefäßfragilität zu verstehen (Tuxen et al 1995).

Aber auch während der Menstruation, einer Schwangerschaft oder benignen Erkrankungen der Bauch- oder Beckenorgane sowie im Verlauf einer Peritonitis oder Leberzirrhose können erhöhte Konzentrationen des CA 125 im Blut nachgewiesen werden (Tuxen et al 1995; Sehouli et al 2006).

Die ersten Studien verfolgten die Intention, das CA 125 als Screeningparameter für die Frühdiagnose des Ovarialkarzinoms klinisch zu etablieren (Einhorn et al 1992).

Allerdings scheiterte dieser Versuch aufgrund variabler Ergebnisse.

Zum einen zeigte sich bei Frauen mit einem Frühstadium des Ovarialkarzinoms häufig keine Erhöhung des Tumormarkers und zum anderen war die Sensitivität und Spezifität des Markers für ein zuverlässiges Screening nicht hoch genug (Caffier 1997, Einhorn et al 1992).

Jacobs et al belegten dass bei lediglich 50 % der Patientinnen im Frühstadium des Malignoms mit einer Erhöhung des Tumormarkers zu rechnen ist, die Ursache darin liegt höchstwahrscheinlich in der bei postmenopausalen Frauen fehlenden Funktion der Ovarien begründet, was das späte Auftreten klinischer Symptome plausibel erklären würde (Jacobs et al 2004).

Diese letztlich unbefriedigenden Ergebnisse führten zu dem Versuch einer kombinierten Bewertung des CA 125- Levels im Serum mit der Sonographie zur Erhöhung der Früherkennungsrate.

Die größte zu diesem Thema durchgeführte Studie von Creasman erbrachte aber lediglich einen positiven Vorhersagewert von 1,5 %.

Das bedeutet, dass von 67 untersuchten Frauen lediglich in einem Fall ein Ovarialkarzinom nachgewiesen werden konnte (Creasman et al 1991).

Der Einsatz der kombinierten Bestimmung bei allen Frauen ab dem 45. Lebensjahr wäre somit nicht kosteneffektiv und das Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht vertretbar.

Anhand neuerer Studien konnte die Rate der falsch positiven Ergebnisse gesenkt werden, indem sonographisch suspekta Befunde der Adnexe nicht nur mit dem CA 125 Level im Serum, sondern auch durch eine zusätzliche 3 D sonographische Kontrolle der Flussparameter korreliert werden sollten (Valentin et al 2003).

Die folgenden Studien konnten die Bedeutung des CA 125 in der postoperativen Verlaufskontrolle als Marker zur Rezidiverkennung sowie als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben der Patientinnen belegen.

Rustin et al. ermittelten zunächst die Halbwertszeit des Tumormarkers im Serum mit 6 Tagen und belegten in ihrer Untersuchung die Überlegenheit des Antigens gegenüber dem CT im postoperativen Verlauf als frühzeitigen Rezidivparameter (Rustin et al 1999).

Sie definierten in Ihrer Studie die Zeichen der Progression bei einem 25- prozentigen Anstieg des CA 125 in drei aufeinanderfolgenden Messungen jeweils vor dem Zyklus einer Chemotherapie.

Gleichzeitig konnten sie aber auch die fehlende Sensitivität des Markers in frühen Stadien der Krebserkrankung für das Erkennen eines Rezidivs mit 50 % belegen.

Paramasivam et al konnten den präoperativen Serumwert des CA 125 als abhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium I etablieren, wenn die Frauen makroskopisch tumorfrei operiert werden konnten. Für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III und IV konnte eine Studie von Prat et al das präoperativ im Serum nachgewiesene CA 125 mit einem Grenzwert von 35 U/ml als unabhängigen Prognosefaktor für das progressionsfreie – und Gesamtüberleben bestätigen.

Die Studien von Osman et al oder Kim et al hingegen konnten die präoperative Serumkonzentration des CA 125 nicht als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben belegen. Bridgewater et al sowie Gadducci et al belegten die Wertigkeit des Tumormarkers als Verlaufs- und Effektivitätskontrolle einer postoperativen Chemotherapie.

Osman et al belegten eine signifikante Korrelation der postoperativen Konzentration des Tumormarkers im Serum mit dem Tumorstadium, dem Differenzierungsgrad sowie dem Gesamtüberleben der Patientinnen.

Die fehlende allgemeine Verwendung des Tumormarkers als anerkannter Prognosefaktor liegt wohl hauptsächlich im Mangel an prospektiven Studien hierzu, den inhomogenen Ergebnissen und dem damit erschwerten Treffen von Aussagen zu Therapieveränderungen usw. begründet .

In der Literatur liegen bisher widersprüchliche Ergebnisse zum Stellenwert eines präoperativen Tumormarkers im Serum als Prognosefaktor vor (Bridgewater et al 1999, Meyer et al 2000, Gronlund et al 2005, Osman et al 2008).

Meier et al postulierten, dass in der Nachsorge des primären Ovarialkarzinoms die Verlaufsbestimmung des CA 125 erst dann Vorteile mit sich bringt, wenn der Zeitraum des Auftretens eines Frührezidivs überschritten ist, denn erst nach dieser Zeit von circa einem Jahr zieht die Bestimmung des Tumormarkers im Serum eine Anpassung des Therapiemanagements nach sich .

Ab diesem Zeitpunkt sollte laut Meier et al. eine dreimonatige Kontrolle des Serum- CA 125 Levels erfolgen, um das Auftreten eines Rezidivs frühzeitig zu erkennen (Meier et al 1997). Es ist bekannt, dass eine Erhöhung des CA 125 Wertes mit einem Zeitfenster von bis zu 6 Monaten dem bildmorphologischen Nachweis oder der Symptomatik vorausgehen kann (Low et al 1999, Gadducci et al 2009).

Auch wenn das CA 125 der Tumormarker mit der höchsten Sensitivität und Spezifität ist, muss kritisch angemerkt werden, dass zwar mittels einer CA 125 getriggerten Nachsorge das Intervall bis zum Tumornachweis wahrscheinlich deutlich kürzer ist, aber der Beweis, dass dies auch in einem längeren Gesamtüberleben resultiert, vollkommen aussteht.

Dieses Phänomen wird als „Lead Time Bias“ oder möglicher Fehler der falschen Anfangszeit bezeichnet und meint auch, dass gegebenenfalls die Therapiedauer verlängert, aber das Gesamtüberleben unverändert bleibt (Shouli et al 2001).

Bisher liegt in der Literatur keine Evidenz für einen Nutzen (Einfluss auf das Gesamtüberleben) vor. Daher empfehlen die verschiedenen Leitlinien, auch die aktuelle Leitlinie der AGO, keine routinemäßige Bestimmung des CA 125 in der Nachsorge (AGO 2008).

Die EORTC untersucht in einer aktuellen randomisierten Studie den Nutzen des routinemäßig durchgeführten CA 125 Monitorings im Vergleich zu einer symptomorientierten Nachsorge. Die mit Spannung erwarteten Ergebnisse werden aber erst in einigen Jahren vorliegen (Trial 55955).



## **1.8. Tumormarker CASA**

Ein weiterer Tumormarker, das Cancer Associated Serum Antigen (CASA), konnte sich bis heute noch nicht als anerkannter Prognosefaktor für das Ovarialkarzinom etablieren.

Seit seiner Erstbeschreibung 1990 als polymorphes Mucin konnte man es als Bestandteil der Zellmembran in karzinomatös veränderten Zellen nachweisen (Devine et al 1993).

Zusätzlich wird es aber auch ins Interstitium sezerniert, von wo es über die Lymphflüssigkeit oder Peritonealflüssigkeit ins Blut gelangt.

Als Epitop des Mucins konnte eine 20 Aminosäuren umfassende Sequenz beschrieben werden, die normalerweise glykolysiert und in 30-90 facher Wiederholung vorliegt (Gendler et al 1991). Devine et al. konnten den Glykolysierungsverlust des Antigens in Karzinomzellen beschreiben (Devine et al 1990).

Daher hängt die Konzentration des Tumormarkers nicht nur von der molaren Konzentration, sondern auch vom Glykolysierungsgrad ab, da lediglich dieser Anteil gemessen wird.

Deshalb können erhöhte Serumkonzentrationen des Markers in der Regel nur bei malignen Erkrankungen gemessen werden, wohingegen bei gutartigen Erkrankungen keine erhöhte Konzentration des CASA im Blut nachweisbar ist (Mc Guckin et al 1995).

Der klinisch relevante Cut-off Wert liegt bei 4 U/ml.

Die Halbwertszeit des Mucins ist mit der des CA 125 vergleichbar und liegt ebenfalls bei ein paar Tagen (Mc Guckin et al 1995).

Eine an 5000 klinisch gesunden Frauen mit unauffälligem Mammographiebefund durchgeführten Studie ergab erhöhte Serumkonzentrationen des Tumormarkers bei Raucherinnen, Frauen mit gutartigen respiratorischen Erkrankungen und älteren Frauen (> 60 Jahre).

Während der Menopausenstatus, gutartige Erkrankungen der Mamma, Hormontherapie, gutartige gastrointestinale Erkrankungen sowie Arthritis, Ovariek- oder Hysterektomie kaum einen Einfluss auf das CASA- Level im Serum zeigten (Mc Guckin et al 1995).

Als Marker beim Ovarialkarzinom konnte sich das CASA bisher nicht durchsetzen.

Im Gegensatz zum CA 125 (66 %) liegt die Sensitivität lediglich bei 41 %.

Die Spezifität jedoch ist mit 96 % höher als die des CA 125 (88 %) (Sabzehchian et al 1997).

Die kombinierte Bestimmung steigert die Spezifität auf 98 %, da das CASA die benignen Erkrankungen herausfiltert, die Sensitivität hingegen sinkt auf lediglich 39 % (Sabzehchian et al 1997).

Eine Studie von Sehouli et al konnten diese Ergebnisse reproduzieren, die Sensitivität fiel von 90 % auf 38 % , bei steigender Spezifität von 79 % auf 96 %, wenn zu der alleinigen CA 125 Bestimmung die präoperativen Werte des CASA hinzugenommen wurden (Sehouli et al 2004).

Im postoperativen Verlauf ist das CASA dem CA 125 überlegen, da die Empfindlichkeit für das Auffinden eines Residualtumors und Progression größer ist (Ward et al 1993).

Unter Verwendung des gängigen Cutt-Off-Wertes ist häufig ein Anstieg des Tumormarkers bis zu 4 Monaten vor der klinischen Diagnose eines Rezidivs zu beobachten.

Beim CA 125 liegt diese Zeitspanne bei lediglich 2,5 Monaten (Ward et al 1993).

Auch hier bringt die kombinierte Bestimmung Vorteile mit einer Sensitivität von 62 %, ein Rezidiv des Karzinoms bereits durchschnittlich 6,6 Monate vor der klinischen Diagnose zu erkennen (Ward et al 1993).

Andere Studien konnten die Überlegenheit des CASA im postoperativen Management nicht belegen und zeigten äquivalente Ergebnisse beider Tumormarker auf, aber auch die Überlegenheit der kombinierten Bestimmung (Mc Guckin et al 1995).

So konnten Ward et al. die prognostische Wertigkeit für die postoperative CASA-Konzentration im Serum mit einem mittleren Überleben von 66 Monaten belegen, wenn der Wert unter dem Cut-off- Level lag, im Gegensatz zu einem mittleren Überleben von 18 Monaten, wenn höhere Konzentrationen gemessen wurden (Ward et al 1993).

Kierkegaard et al. konnten ebenfalls den postoperativen CASA- Wert im Serum mit einem Grenzwert von 8 U/ml als Prognosefaktor für das Überleben bestimmen.

Sie bewerteten allerdings den Verlauf der Serumkonzentration nach der Primäroperation wobei das mittlere Überleben von 9 auf 20 Monate stieg, wenn die Konzentration des Tumormarkers unter den Grenzwert fiel (Kierkegaard et al 1995).

Gronlund et al propagierten den präoperativen Wert des Tumormarkers als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben bei Patientinnen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom, der signifikante Grenzwert lag hier bei 10 U/ml (Gronlund et al 2005).

Insgesamt ist aber der Stellenwert hierzu noch unklar.

Die Untersuchungen zum CA 125 und CASA basieren in der Regel auf der Analyse im Serum, Studien, die Aszites bzw. Douglasflüssigkeit analysieren, liegen nur sehr begrenzt vor.

## **2. Methodik**

### **2.1. Zielstellungen**

#### **2.1.1. Fragestellungen zu der Patientinnengruppe mit einem primären oder rezidierten Ovarialkarzinom**

Der Schwerpunkt dieser klinisch- experimentellen Studie lag darin, zu prüfen, in wie weit sich die Tumormarker CA 125 und CASA im Serum und im Aszites von Patientinnen mit einem primären oder rezidierten Ovarialkarzinom verhalten und welche prognostischen Aussagen sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens ableiten lassen.

Um diese Fragestellung beantworten zu können, mussten wir allerdings zunächst den Nachweis erbringen ob sich die Serumkonzentration wie die Asziteskonzentration des CA 125 und CASA verhält oder entscheidende Unterschiede in der Höhe der gemessenen Tumormarkerkonzentrationen zwischen beiden Kompartimenten bestehen.

Zum Tumormarker CASA sollte auch die Frage beantwortet werden, ob er im Aszites überhaupt nachweisbar ist, und in welcher Höhe er dort gemessen werden kann.

Anschließend sollten die Konzentrationen des jeweiligen Tumormarkers mit den anerkannten Prognosefaktoren abgeglichen werden.

Dazu zogen wir verschiedene, in der Literatur beschriebene, Cut-off Werte für das CA 125 und das CASA heran.

Bei dem CA 125 sollten ebenfalls die in der Literatur verwendeten Cut- off-Werte 35 U/ml, 65 U/ml und 500 U/ml im Serum und ein Grenzwert von 500 U/ml sowie 1000 U/ml im Aszites überprüft werden.

Bei dem Tumormarker CASA zogen wir folgende Cutt-off-Level zur Prüfung ihrer Aussagefähigkeit heran: 4 U/ml, 8 U/ml, 35 U/ml, 65 U/ml

Ferner untersuchten wir die Korrelation verschiedener relevanter klinischer Parameter mit den unterschiedlichen Konzentrationen des CA 125 und CASA.

Als Kontrollgruppe verwendeten wir die intraoperativ gewonnenen Proben der Douglasflüssigkeit und die Seren von Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen.

### **2.1.2. Fragestellungen zu der Gruppe der Frauen mit benignen Erkrankungen des Ovars oder Uterus**

In unserer Kontrollgruppe der Frauen mit benignen Erkrankungen des Ovars und des Uterus wollten wir die Höhe der gemessenen Tumormarkerkonzentrationen im Vergleich zu den Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom bewerten.

Auch in dieser Gruppe sollte die Höhe der Konzentrationen des CA 125 und des CASA im Serum gegen die gemessenen Werte in der Douglasflüssigkeit abgeglichen werden.

## **2.2. Methodik**

### **2.2.1. Patientinnenkollektiv**

In diese klinisch-experimentelle Studie wurden alle Patientinnen mit einem primären histologisch gesicherten Ovarialkarzinom, sowie alle Frauen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom, die sich vom November 1997 bis einschließlich Dezember 2000 in der Klinik für Frauenheilkunde -Campus Virchow Klinikum einer Behandlung unterzogen, eingeschlossen. Alle Patientinnen wurden bezüglich der Langzeitresultate nachverfolgt, die Datenerhebung erfolgte bis Ende September 2007. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 56 Monaten (Range 14- 100 Monaten).

Patientinnen, die an einem Borderline-Tumor des Ovars erkrankt waren, sowie Frauen, die an Keimstrang- oder Keimzelltumoren des Ovars erkrankt waren, wurden von unserer Studie ausgeschlossen.

Alle Frauen mussten ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie vor Beginn der Untersuchungen erteilen.

Als Kontrollgruppe wurden Patientinnen mit benignen Erkrankungen des Ovars oder des Uterus einbezogen die sich von August 1999 bis einschließlich November 2000 einer operativen Behandlung unterzogen.

In diese Gruppe wurden Frauen mit Ovarialzysten, Uterus myomatosus oder Endometriose sowie Frauen zur Sterilisation oder mit diagnostischer Laparoskopie eingeschlossen.

Frauen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen bei denen keine Indikation zur operativen Intervention gegeben war oder bei denen vor der Entnahme der Douglasflüssigkeit eine Lavage durchgeführt worden ist, wurden von dieser Studie nicht berücksichtigt.

Insgesamt konnten in die Studie 91 Patientinnen mit Ovarialkarzinom eingeschlossen werden. Hierbei wiesen 54 Patientinnen ein primäres sowie 37 Patientinnen ein rezidiertes Ovarialkarzinom auf.

Hinzu kamen 31 Frauen mit benignen ovariellen Erkrankungen sowie 35 Patientinnen mit gutartigen Erkrankungen des Uterus.

Die Verteilung hier fiel folgendermaßen aus:

- 16 Proben von Patientinnen mit benignen Ovarialzysten
- 35 Proben von Patientinnen mit Uterus myomatosus
- 10 Proben von Patientinnen mit gesicherter Endometriose
- 5 Proben von Patientinnen mit Sterilisation oder Diagnostischer Laparoskopie

### **2.2.2. Gewinnung des Probenmaterials**

Im Vordergrund für diese Untersuchung stand die Gewinnung der notwendigen Aszites-, Douglas-, und Serumproben. So wurde jeweils am Tag vor der Operation 5 ml venöses Blut entnommen.

Zusätzlich wurde durch den betreffenden Operateur zu Beginn des Eingriffs 5-10 ml Aszites- beziehungsweise Douglasflüssigkeit entnommen ohne vorheriges Durchführen einer Lavage.

Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom, bei denen keine Indikation zu einem operativen Eingriff gestellt wurde, jedoch die Aszitespunktion zur Entlastung angeordnet wurde, konnten in die Studie ebenfalls aufgenommen werden. So ist es auch zu erklären, dass von manchen Patientinnen mehrere Proben entnommen wurden und somit die Probenzahl die Anzahl der Patientinnen übersteigen kann.

In diesem Fall wurde stets die Probe, welche im Rahmen der erstmaligen Aszitespunktion entnommen wurde, verwendet.

Die Bestimmung der Tumormarkerkonzentrationen in den Serum-, Aszites- und Douglasproben erfolgte in einem Speziallabor der Frauenklinik Campus Virchow Klinikum.

Insgesamt konnten durch dieses Vorgehen 60 Aszitesproben (10 durch Punktion und 50 intraoperativ) sowie 44 Serumproben im Patientinnenkollektiv des primären Ovarialkarzinoms gewonnen werden.

Aus der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten Malignom des Ovars (n= 37) gewannen wir 42 Aszites- (13 durch Punktion und 29 intraoperativ) und 31 Serumproben.

Allerdings konnte nicht in jeder Probe der Tumormarker CA 125 oder CASA bestimmt werden, da die Menge des Materials teilweise nicht ausreichend war.

Deshalb sind Schwankungen in der Zahl der vorhandenen Proben für den jeweiligen Tumormarker möglich.

In dem Patientinnenkollektiv der gutartigen gynäkologischen Erkrankungen entnahmen wir 60 Douglas- und 23 Serumproben (n= 66 Patientinnen).

### **2.2.3. Erhebung der Patientendaten**

Insgesamt wurden bei jeder der in die Studie eingeschlossenen Patientin 84 klinische Daten erhoben.

Dazu zogen wir den Operationsbericht, den histologisch-pathologischen Befund, sonographische beziehungsweise andere bildgebende Verfahren wie CT oder Röntgen- Befunde, Arztbriefe und das Krankenblatt der Patientin hinzu.

So wurden beispielsweise Daten wie

Tumorart (primäres, rezidiertes Ov- Ca,  
benigne ovarielle Erkrankungen, Endometriose,  
Uterus myomatosus, Sterilisation /diagnostische  
Laparoskopie)  
FIGO bei Primärdiagnose,  
Grading,  
histologischer Typ,  
Operationsdatum,  
Art der Operation,  
postoperativer Tumorrest,  
pelvine und extrapelvine Metastasen,  
entnommene und befallene Lymphknoten,  
Volumen des Aszites,  
Zeitpunkt der Aszitesentnahme,

makroskopisch sichtbare Verunreinigung des Aszites durch Blut,  
 postoperative Komplikationen,  
 Liegedauer,  
 Zweitkarzinom,  
 Rezidive,  
 durchgeführte Chemotherapie (Zeitraum, Substanzen, Zyklen, Abbruch) sowie Bestrahlungen,  
 letzter Kontakt oder  
 Todesdatum erhoben.

In Grenzfällen, bei denen die Pathologen das Grading auf 2-3 bewerteten, stuften wir in unserer Datenerhebung die jeweilige Angabe auf die Stufe 3. Dies war bei insgesamt 5 Patientinnen der Fall. Zur übersichtlicheren Gestaltung wurden die Karzinome weiterhin in zwei Gruppen mit Grading 1 und 2 beziehungsweise mit Grading 3 und 4 zusammengefasst.

Um eine Überlebensstatistik anfertigen zu können führten wir von November 2001 bis September 2007 bei allen Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ein aktualisiertes Follow up durch. Dabei wurden die Akten in der Tumorsprechstunde, behandelnde Ärzte (im Krankenhaus, Hausärzte) zu Rate gezogen und erhoben, ob die Patientin noch lebte oder bereits verstorben war. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 56 Monaten (Range 14 – 100 Monate).

#### **2.2.4 Charakteristik der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom**

		<b>Primäres Ovarialkarzinom</b>	<b>Rezidiertes Ovarialkarzinom</b>
<b>Alter der Patientinnen</b>	<b>≤ 50 Jahre</b>	19 % (n= 10/54)	19 % (n= 7/37)
	<b>50 – 70 Jahre</b>	57 % (n= 31/54)	62 % (n= 23/37)
	<b>&gt; 70 Jahre</b>	24 % (n= 13/54)	19 % (n= 7/37)
<b>Histologie</b>	<b>Serös</b>	72 % (n= 39/54)	81 % (n= 30/37)
	<b>muzinös</b>	7 % (n= 4/54)	5 % (n= 2/37)
	<b>endometroid</b>	9 % (n= 5/54)	4 % (n=1/37)
	<b>undifferenziert</b>	6 % (n= 3/54)	5 % (n= 2/37)

	<b>nicht klassifizierbar</b>	2 % (n= 1/54)	
	<b>sonstige</b>	4 % (n= 2/54)	5 % (n= 2/37)
<b>Grading</b>	<b>1 + 2</b>	42 % (n= 22/52)	28 % (n= 9/32)
	<b>3 + 4</b>	58 % (n= 30/52)	72 % (n= 23/32)
<b>Postop. Tumorrest</b>	<b>Tumorfrei</b>	38 % (n= 20/53)	33 % (n= 10/30)
	<b>≤ 2 cm</b>	45 % (n= 24/53)	54 % (n= 16/30)
	<b>&gt; 2 cm</b>	17 % (n= 9/53)	13 % (n= 4/30)
<b>Lymphknotenstatus</b>	<b>N 0</b>	20 % (n= 11/54)	16 % (n= 6/37)
	<b>N 1</b>	48 % (n= 26/54)	54 % (n= 20/37)
	<b>N x</b>	32 % (n= 17/54)	30 % (n= 11/37)
<b>Metastasierung</b>	<b>Pelvin</b>	72 % (n= 39/54)	81 % (n= 29/36)
	<b>Extrapelvin</b>	95 % (n= 51/54)	95 % (n= 34/36)
<b>Aszitesvolumen</b>	<b>≤ 500 ml</b>	22 % (n= 12/54)	46 % (n= 17/37)
	<b>&gt; 500 ml</b>	74 % (n= 40/54)	51 % (n= 19/37)
	<b>Kein Aszites</b>	4 % (n= 2/54)	3 % (n= 1/37)

In der Gruppe der Patientinnen mit einem diagnostizierten primären Ovarialkarzinom erhielten von den 54 Frauen postoperativ 47 eine systemische Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Keine der Patientinnen welche sich einer Chemotherapie unterzogen entwickelte ein Frührezidiv (< 6 Monate postoperativ).

In der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom erhielten 32 Frauen postoperativ eine erneute Chemotherapie, davon 5 jeweils eine Kombination aus Topotecan und Gemcitabin beziehungsweise eine Monotherapie mit Paclitaxel oder Topotecan.

Des weiteren unterzogen sich 2 einer Kombination aus Carboplatin und Cyclophosphamid und 8 Frauen einer Paclitaxel/carboplatinhaltigen Chemotherapie. Auch hier entwickelte keine der Patientinnen ein Frührezidiv.

Zu einer pelvinen Metastasierung rechneten wir den Befall des Douglas, der Beckenwand, der Vagina, des Uterus und der Harnblase, zu einer extrapelvinen Metastasierung zählten Metastasen im Bereich des Omentum majus, der Bursa omentalis, des Magens, der Leber, der Milz, der Bauchwand, des Zwerchfells, des Mesenteriums und Peritoneums sowie des Dünn- und Dickdarms. Frauen, bei denen der Lymphknotenstatus sowohl pelvin als auch extrapelvin metastatisch befallen war sind sowohl beim primären als auch rezidierten Ovarialkarzinom



vertreten. Der fehlende Aszites bei insgesamt 3 Patientinnen bedingt das alleinige Bestimmen der Tumormarkerkonzentrationen im Serum.

### **2.2.5. Bestimmung des Tumormarkers CASA**

Die Höhe des Cancer Associated Serum Antigen (CASA) im Serum und Aszites, beziehungsweise der Douglasflüssigkeit, wurde mittels eines monoklonalen Enzymimmunoassays der Firma Medac, Wedel bestimmt.

In Form eines Sandwich-Assays werden zwei monoklonale Antikörper verwendet.

Dabei ist der Antikörper BC2 auf einer Mikrotiterplatte fixiert, der sich im ersten Reaktionsschritt an das CASA bindet.

Im zweiten Reaktionsschritt wird der Antikörper BC3 an das an der Platte fixierte CASA angelagert. Unter Zugabe eines Peroxidase-markierten Konjugats sowie eines Substrates, kann die Konzentration des entstandenen Farbkomplexes photometrisch bestimmt werden.

Anhand einer Standardkurve kann anschließend die CASA-Konzentration ermittelt werden.

Vor Beginn einer jeden Messreihe wurden die benötigten Reagenzien angesetzt.

Der mitgelieferte Verdünnungspuffer (pH = 7,5 ; Thimerosal 0,02 %) wird in einem Verhältnis von 1: 9 mit Aqua ad iniectabilia (bidestilliert) angesetzt, nachdem eventuell kristallisierte Anteile des Verdünnungspuffers durch Erwärmen bis maximal 37 ° C in Lösung gebracht wurden.

Der Waschpuffer PBS (pH = 7,2) wird im Mischungsverhältnis von 1: 19 mit Aqua ad iniectabilia (bidestilliert) hergestellt, nachdem eventuell kristallisierte Anteile ebenfalls durch Erwärmen auf maximal 37 ° C in Lösung gebracht worden sind.

Der Ansatz des monoklonalen Antikörpers BC3 sowie des Konjugates erfolgte laut Arbeitsvorschrift während der Messreihe.

Um anschließend die Messung der Proben durchführen zu können wurde nach Entnahme der Mikrotiterplatten aus dem versiegelten und mit Trockenmittel versetzten Aluminiumbeutel Jeweils 75 µl des Verdünnungspuffers in die Vertiefungen pipettiert.

Anschließend wurden je 25 µl der mitgelieferten Standards (mit 2;4;8;16;32;64 U/ml und Natriumazid 0,1% sowie Thimerosal 0,02%), der positiven und negativen Kontrollen (humanes Serum mit Natriumazid 0,1% und Thimerosal 0,02%) sowie des Probenmaterials hinzupipettiert. Dabei wurden bei den Serum, Aszites- und Douglasflüssigkeitsproben

Doppelbestimmungen durchgeführt. Nach leichtem Schütteln konnten die Mikrotiterplatten abgedeckt für 60 Minuten bei 20- 25 °C Raumtemperatur in einer feuchten Kammer inkubiert werden. Vor Ablauf dieser Zeit wurde je 25 µl des monoklonalen Antikörpers BC3 mit 10 ml des hergestellten Verdünnungspuffer verdünnt.

Nach dem dreimaligen Waschen der Mikrotitervertiefungen mit jeweils 300µl Waschpuffer und einer Einwirkzeit von 1- 2 Minuten und Ausklopfen der Mikrotitervertiefungen auf Filterpapier konnte je 100 µl des BC3 Antikörpers hinzugegeben werden.

Anschließend musste wiederum eine Inkubationszeit von 30 Minuten bei oben genannten Bedingungen eingehalten werden.

Während dieser Zeit erfolgte die Verdünnung des mitgelieferten Konjugats (HRP- konjugiertes Anti- Maus- IgM mit 0,02 %- igem Thimerosal) mit dem Verdünnungspuffer im Verhältnis von 0,01 : 10.

Nach dem erneuten dreimaligen Waschvorgang (siehe oben), der Hinzugabe von je 100 µl Konjugat , der erneuten 30 – minütigen Inkubation sowie dem dreimaligen Waschen mit dem Waschpuffer wurde in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte 100µl ABTS- Substrat (2,2 Azino-bis [3-ethyl-benzthiazolin]-6-sulfonsäure) pipettiert.

Im Anschluß an das leichte Schütteln der Mikrotiterplatte und einer erneuten 20 bis 30 – minütigen Inkubation, in der sich das ABTS- Chromogen unter Bildung eines grünen Farbkomplexes an den BC2-CASA-BC3-Anti Maus IgM (Peroxidase- markiert)-Komplex anlagert. Nach erfolgter Inkubation wird die enzymatische Reaktion durch Hinzugabe von je 100µl der mitgelieferten Stopplösung (2,5 % Natriumfluorid) gestoppt.

Anschließend war der Testansatz nach kurzem Schütteln innerhalb von 30 Minuten im Spektralphotometer SLT Plattenreader bei einer Wellenlänge von 405 nm auszuwerten.

Um aus den gemessenen Extinktionswerten die CASA- Konzentration im Probenmaterial ermitteln zu können, muß zunächst eine Standardkurve angefertigt werden.

Die Extinktionswerte der Standards werden dabei gegen die CASA- Konzentrationen aufgetragen. Anhand der erhaltenen Exponentialkurve kann nun die jeweilige CASA- Konzentration abgelesen werden.

Bei allen Werten der Proben sowie bei Standards und Positiv- und Negativkontrollen wurden Doppelbestimmungen durch geführt.

War die berechnete CASA-Konzentration im jeweiligen Testmedium größer als 64 U/ml so musste laut der Empfehlung der Firma Medac eine neue Bestimmung nach Verdünnung der Probe mit der Negativ-Kontrolle (1:5) durchgeführt werden. Der Verdünnungsfaktor musste am Ende wieder herausgerechnet werden. Die untere Nachweisgrenze lag bei 2 U/ml, die Intra- und Interassayvarianz liegt laut Herstellerangaben bei 5- 10 %.

### **2.2.6. Bestimmung des Tumormarkers CA 125**

Die Bestimmung des Tumormarkers CA 125 erfolgte durch den LIA-mat CA 125 II- Test der Firma Byk-Sangtec Diagnostica GmbH, Dietzenbach in Form eines immunluminometrischen Tests auf der Grundlage eines Sandwichassays.

Der erste monoklonale Antikörper M11 wird auf dem Boden des Teströhrchens fixiert.

Er wurde laut Herstellerangaben gegen gereinigtes CA 125 erzeugt.

Der zweite monoklonale Antikörper OC 125 ist im Tracerkonjugat Isoluminol-markiert enthalten.

Der immobilisierte Antikörper und der im Tracerkonjugat enthaltene Antikörper reagieren in einem Reaktionsschritt mit dem CA 125 Antigen der Probe.

Die anschließende Injektion der Katalysatorlösung sowie der alkalischen Peroxidlösung startet die Oxidation des Isoluminols im Teströhrchen. Die Photonenemission wird im Luminometer gemessen und ist direkt proportional zur Konzentration des CA 125 im Probenmaterial.

Jeweils vor Ansetzen einer Testreihe wurde laut Herstellerempfehlungen der LIA-mat-Lichttest durchgeführt um den Geräteleerwert des Luminometers zu ermitteln.

Im ersten Schritt der Testreihe wurde 100 µl der mitgelieferten Standard- beziehungsweise Kontrollprobe sowie des Probenmaterials auf den Boden des mit dem Antikörper anti-CA125 beschichteten Teströhrchens pipettiert.

Nach Hinzugabe von jeweils 200 µl des anti-CA125 Tracerkonjugats und der Mischung im Vibrationsmischer wurden die Teströhrchen für 2 Stunden bei Raumtemperatur (18-25°C) im Horizontalschüttler Heidolf Unimax 2010 bei 180 Umdrehungen /Minute inkubiert.

Im Anschluss daran wurde die Flüssigkeit abpipettiert und alle Röhrchen dreimal mit 2 ml destilliertem Wasser gewaschen.

Nach Hinzugabe von je 300 µl Katalysatorlösung sowie alkalischer Peroxidlösung wurde die Lichtemission der Probe im Luminometer des Typs Auto Clini Lumat LB 952 T/16 der Firma Berthold gemessen.

Zur manuellen Erstellung der Standardkurve mussten die Lichtimpulse des Standards durch die des 500 U/ml Standards dividiert und mit dem Faktor 100 multipliziert werden.

Die erhaltenen prozentualen Werte wurden halblogarithmisch gegen die CA 125- Konzentration aufgetragen.

Nach erfolgter Berechnung konnten dann auch die Konzentrationen im Probenmaterial abgelesen werden.

Da der Messbereich des Tests lediglich das Spektrum von 0- 500 U/ml erfasst, mussten Proben bei denen die Lichtimpulse über denen des 500 U/ml Standards lagen mit dem mitgelieferten Diluent (Humanserumalbumin) 1:10 verdünnt werden und einer erneuten Testreihe zur Konzentrationsbestimmung unterzogen werden.

Anschließend musste der Verdünnungsfaktor berücksichtigt werden.

Die obere Nachweisgrenze dieses Tests liegt bei 20.000 U/ml, die untere Nachweisgrenze bei 1,0 U/ml. Auch bei diesem Test wurden für alle Standard-, Kontroll- und Patientenproben Doppelbestimmungen durchgeführt.

### **2.2.7. Statistische Auswertung**

Die Aufnahme und Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 10.0.05 für Windows.

Zur Auswertung wurden deskriptive Statistiken wie Kreuztabellen, Häufigkeitsberechnungen und Mediane mit einem nach oben und unten auf 95 bzw. 5 % begrenzten Konfidenzintervall sowie Überlebensanalysen nach Kaplan Meier verwendet.

Die Signifikanzberechnung erfolgte je nach Fragestellung zunächst univariat mit dem Pearson Chi-Square, Likelihood Ratio, Fishers Exact Test oder der Linear-by-Linear Association.

Anschließend führten wir eine Multivarianzanalyse durch.

Als statistisch signifikant betrachteten wir Irrtumswahrscheinlichkeiten von  $p < 0,05$ .

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Verteilung der Proben auf die 3 Kontrollgruppen**

**Tabelle 1 Probenverteilung auf die Patientinnengruppen**

	<b>Primäres Ovarial-Ca</b>	<b>Rezidiertes Ovarial-Ca</b>	<b>Benigne gyn. Erkrankungen</b>
<b>Patientinnenzahl</b>	<b>54</b>	<b>37</b>	<b>66</b>
CA125 im Serum	40	21	20
CA125 im Aszites*	53	26	60
CASA im Serum	40	20	23
CASA im Aszites*	52	25	59

\* im Aszites bzw. Douglasflüssigkeit

Die teilweise höhere Probenanzahl setzt sich zusammen aus wiederholten Bestimmungen bei Patientinnen mit mehreren Krankenhausaufenthalten, beziehungsweise bei aus medizinischer Indikation erforderlicher wiederholter Aszitespunktion unter Chemotherapie.

#### **3.2. Vergleich der Tumormarkerkonzentrationen beim Ovarialkarzinom mit benignen gynäkologischen Erkrankungen**

In den Patientinnengruppen der Frauen mit einem primären oder rezidierten Ovarialkarzinom zeigt sich, dass sowohl die Konzentration des Tumormarkers CA 125 als auch die des Tumormarkers CASA im Aszites durchschnittlich um ein Vielfaches höher liegen als die Werte im Serum.

In der Gruppe der Frauen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen

Ovarialzysten n= 16,

Endometriose n= 10;

Uterus myomatosus n= 35,

Adhäsionen n= 5

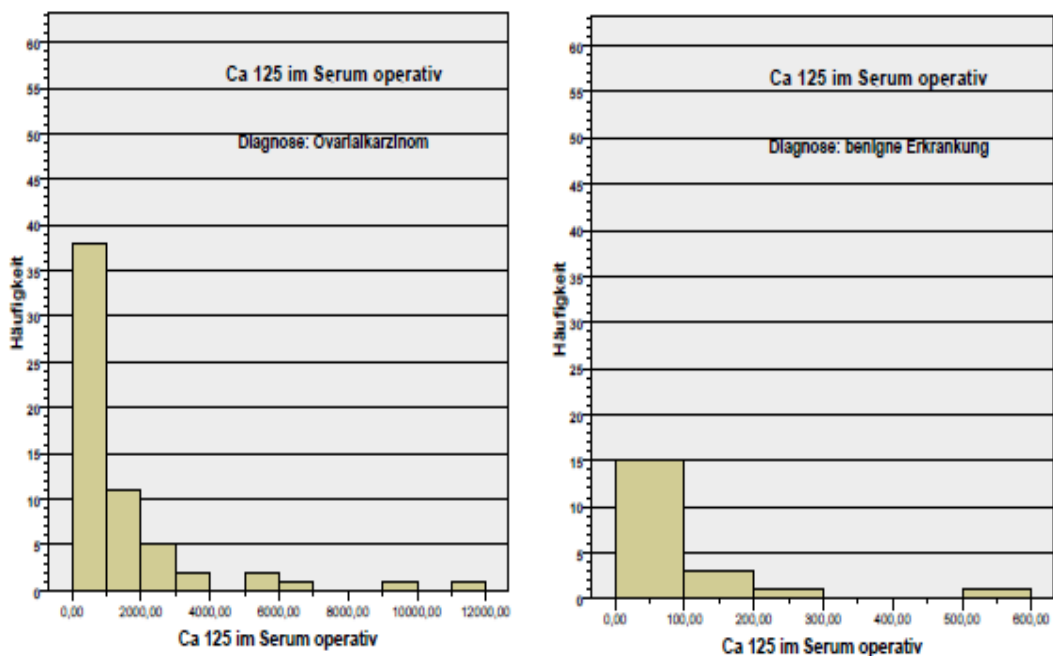
lag das mediane Alter bei Erstdiagnose bei 35 Jahren, hier lässt sich dieser Zusammenhang für das CA 125 beobachten.

**Tabelle 2 Verteilung der Tumormarkerkonzentrationen im Serum und Aszites/Douglasflüssigkeit in U/ml**

		<b>Primäres Ovarial-Ca</b>	<b>Rezidiertes Ovarial-Ca</b>	<b>Benigne gyn. Erkrankungen</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Serum-CA 125</b>	<b>Median</b> 95 % KI	<b>542,00</b> 25 – 9149	<b>580,00</b> 26 – 6319	<b>25,95</b> 10 – 538	p= 0,86
<b>Aszites-CA 125*</b>	<b>Median</b> 95 % KI	<b>5457,85</b> 348 – 51547	<b>7738,90</b> 178 – 69754	<b>1331,10</b> 258 – 8290	p= 0,53
<b>Serum-CASA</b>	<b>Median</b> 95 % KI	<b>8,05</b> 2 – 164	<b>6,55</b> 2 – 263	<b>2,00</b> 2 – 5	p= 0,91
<b>Aszites-CASA*</b>	<b>Median</b> 95 % KI	<b>30,10</b> 2 – 247	<b>42,00</b> 2 – 353	<b>2,00</b> 2 – 6	p= 0,98

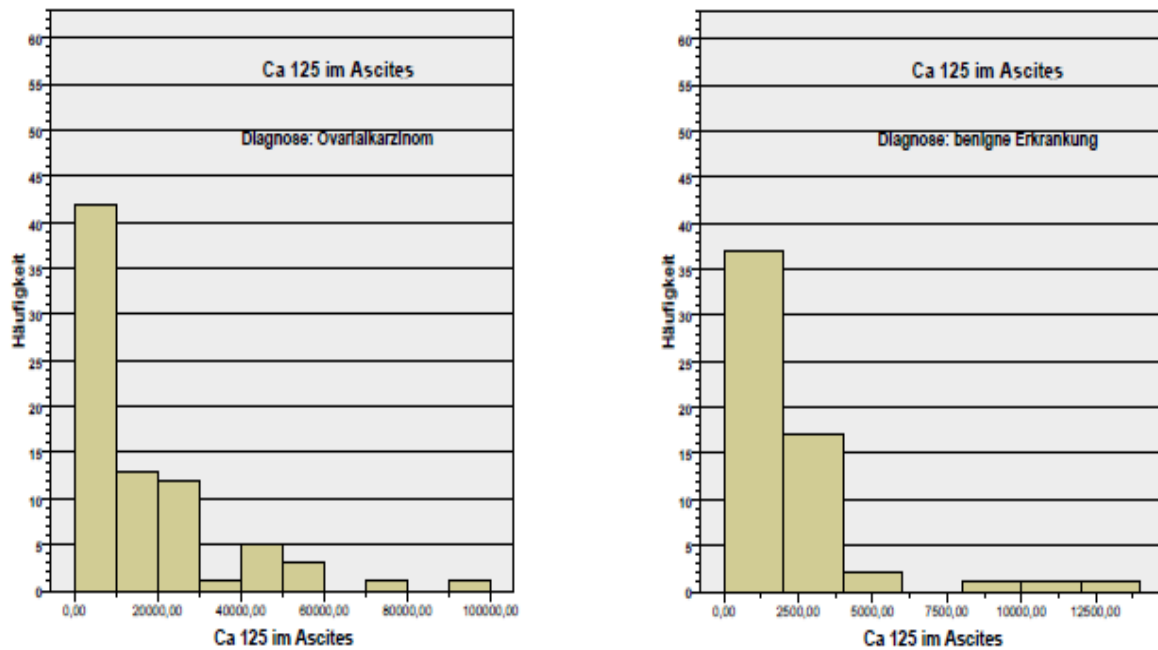
\* Aszites bzw. Douglasflüssigkeit

Der Vergleich der Serumkonzentrationen des Tumormarkers CA 125 zeigt deutlich höhere Werte in der Gruppe der Ovarialkarzinome (Median = 542 U/ml; 95 % Konfidenzintervall 24,57- 6506,17 U/ml). Selbst mit dem in unserer Studie kleinsten Cut-off-Level von 35 U/ml liegen die meisten Serumproben aus der Gruppe der benignen gynäkologischen Erkrankungen darunter (Median= 25,95 U/ml; 95 % Konfidenzintervall 10,30- 111,20 U/ml; p= < 0,01).



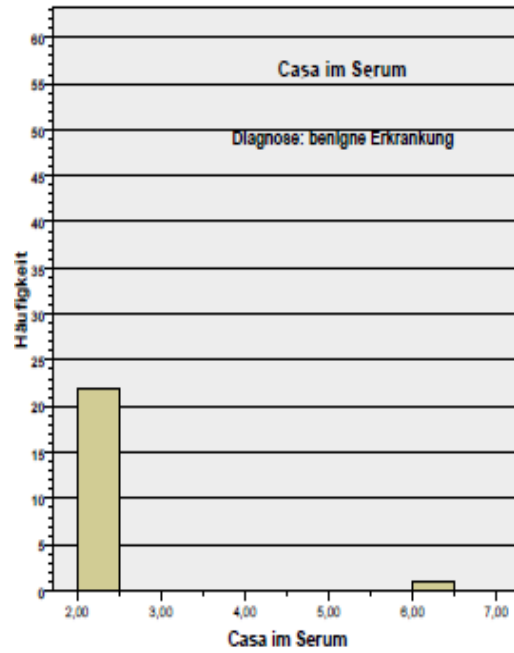
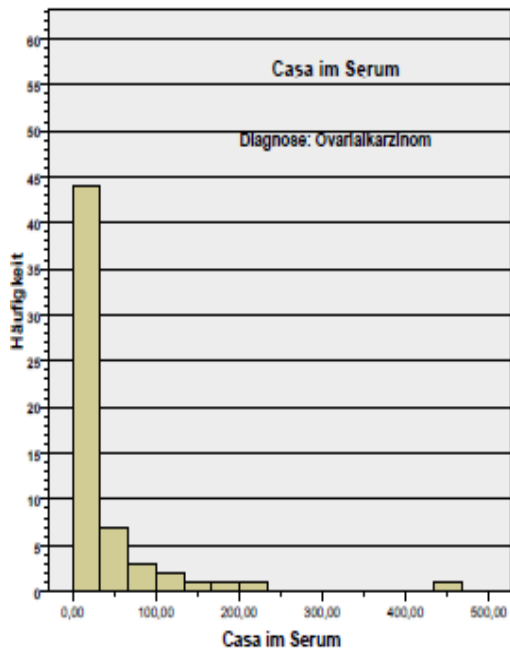
**Abbildung 1 und 2 Konzentration des CA 125 im Serum intraoperativ beim Ovarialkarzinom und benignen gynäkologischen Erkrankungen**

Auch der Vergleich des CA 125 Levels im Aszites zeigt eine ca. 6-fach höhere Konzentration bei Malignomen des Ovars als bei gutartigen Erkrankungen des Uterus oder der Adnexe (Median = 7738,9 U/ml versus Median= 1331,10; 95 % Konfidenzintervall 370,86- 59592,90 U/ml bzw. 70,00- 3475,25 U/ml;  $p = < 0,01$ ).



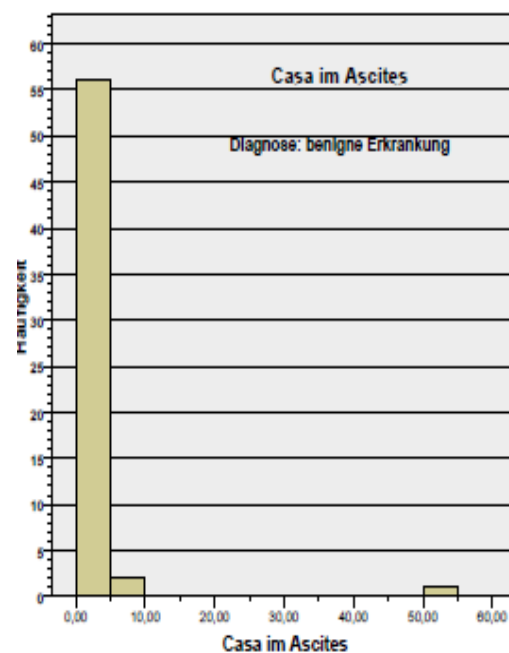
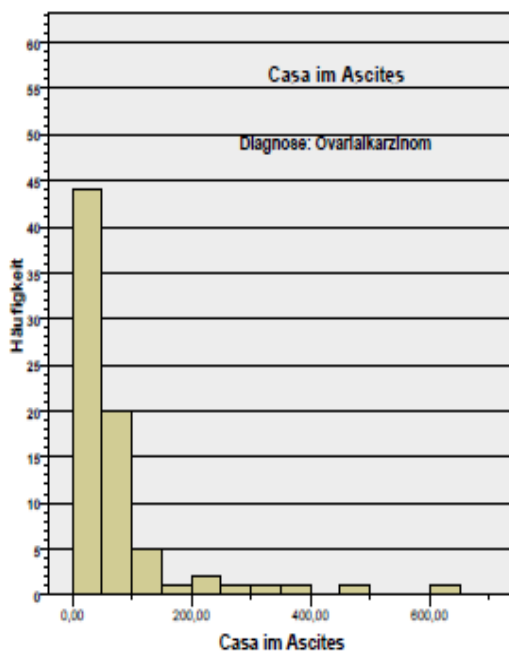
**Abbildung 3 und 4 Konzentration des CA 125 im Aszites beim Ovarialkarzinom und benignen gynäkologischen Erkrankungen**

Beim Tumormarker CASA fallen die Unterschiede im Serum nicht so deutlich aus (Median = 8,05 U/ml versus Median= 2,00 U/ml; 95 % Konfidenzintervall 2,00- 178,79 U/ml bzw. 2,00- 2,00 U/ml;  $p = < 0,01$ ).



**Abbildung 5 und 6 Konzentration des CASA im Serum intraoperativ beim Ovarialkarzinom und benignen gynäkologischen Erkrankungen**

Im Aszites zeigt sich auch beim CASA eine ca. 17-fach höhere Konzentration bei Frauen mit einem gesicherten Ovarialkarzinom (Median= 36,70 versus Median= 2,00 U/ml; 95 % Konfidenzintervall 2,00- 371,65 U/ml bzw. 2,00- 2,20 U/ml;  $p < 0,01$ ).



**Abbildung 7 und 8 Konzentration des CASA im Aszites beim Ovarialkarzinom und benignen gynäkologischen Erkrankungen**



Die deutlich höheren Konzentrationen beider Tumormarker sowohl im Aszites als auch im Serum bei Patientinnen mit einem Malignom des Ovars waren in dieser Studie signifikant. Beim Versuch in der Gruppe der Frauen mit gutartigen gynäkologischen Erkrankungen die Tumormarkerkonzentrationen im Serum und Aszites logarithmisch gegeneinander aufzutragen, zeigt sich jedoch keine zwingende Korrelation zwischen der Höhe des Tumormarkers im Serum und Aszites sowohl beim CA 125 als auch beim CASA.

Die Spannweite der Tumormarkerkonzentrationen ist beim CA 125 sowohl im Serum als auch der Douglasflüssigkeit um ein Vielfaches höher als beim CASA.

**Tabelle 3 Spezifität für benigne gynäkologische Erkrankungen**

Serum CA 125	Cut-off 35 U/ml	N = 11/20	55 %
			95% KI 31,5- 76,9 %
	Cut-off 65 U/ml	N = 13/20	65 %
			95% KI 40,8- 84,6 %
	Cut-off 500 U/ml	N = 19/20	95 %
			95% KI 75,1- 99,9 %
Serum CASA	Cut-off 4 U/ml	N = 19/20	95 %
			95% KI 78,1- 99,9 %
	Cut-off 8 U/ml	N = 20/20	100 %
			95% KI 83,2- 100 %

**Tabelle 4 Sensitivität beim Ovarialkarzinom**

Serum CA 125	Cut-off 35 U/ml	N = 38/40	95 %
			95% KI 83,1- 99,4 %
	Cut-off 65 U/ml	N = 36/40	90 %
			95% KI 76,3- 97,2 %
	Cut-off 500 U/ml	N = 21/40	52,5 %
			95% KI 36,1 68,5 %
Serum CASA	Cut-off 4 U/ml	N = 25/40	62,5 %
			95% KI 45,8- 77,3 %
	Cut-off 8 U/ml	N = 20/40	50 %
			95% KI 31,2- 62,3 %

**Tabelle 5 positiver Vorhersagewert für das Ovarialkarzinom**

Serum CA 125	Cut-off 35 U/ml	N = 38/47	81% 95% KI 66,7- 90,9 %
	Cut-off 65 U/ml	N = 36/43	84 % 95% KI 69,3- 93,2 %
	Cut-off 500 U/ml	N = 21/22	96 % 95% KI 77,2- 99,9 %
Serum CASA	Cut-off 4 U/ml	N = 25/26	96 % 95% KI 80,4- 99,9 %
	Cut-off 8 U/ml	N = 20/40	50 % 95% KI 33,8- 66,2 %

### **3.3. Charakteristika der Patientinnengruppe mit einem Ovarialkarzinom**

Das mediane Alter bei Erstdiagnose in der Gruppe der Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom lag in dieser Studie bei 61 Jahren (Range 33 - 88 Jahre). Davon waren 18,5 % (n = 10/54) Patientinnen jünger als 50 Jahre, 57,4 % (n = 31/54) 50 – 70 Jahre und 24,1 % (n = 13/54) der Frauen älter als 70 Jahre.

In der Kontrollgruppe der Frauen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom lag das mediane Alter bei Erstdiagnose des Rezidivs bei 58 Jahren (Range 33 - 77 Jahre).

Die Altersverteilung lag mit 18,9 % (n = 7/37), 62,2 % (n = 23/37) und 18,9 % (n = 7/37) ähnlich der ersten Patientinnengruppe.

Die Verteilung auf die FIGO- Stadien (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beim primären Ovarialkarzinom ergab folgende Konstellation:

I c	3,8 %	n = 2
II a	1,9 %	n = 1
II b	1,9 %	n = 1
III	13,2%	n = 7
III b	1,9 %	n = 1
III c	56,6 %	n = 30
IV	20,8 %	n = 11

Auf das histopathologische Grading verteilen sich die primären und rezidierten

Ovarialkarzinome zu 3,6 % G 1 (n = 3),  
 33,3 % G 2 (n = 28),  
 58,3 % G 3 (n = 49)  
 4,8 % G 4 (n = 4)

**Tabelle 6 Verteilung des histopathologischen Gradings**

	<b>Prim. Ovarial-Ca</b>	<b>Rezid. Ovarial-Ca</b>
<b>Grading 1+2</b>	22 (42,3 %)	9 (28,1 %)
<b>Grading 3+4</b>	30 (57,3 %)	23 (71,9 %)

In der Gruppe der primären Malignome des Ovars waren 72 % (n= 39/54) der Tumoren serösen Ursprungs, 7 % (n= 4/54) muzinös, 9 % (n= 5/54) endometroid, 4% (n= 2/54) undifferenziert, 2 % (n= 1/54) nicht klassifizierbar, 2% (n= 1/54) karzino-sarkomatös und 4 % (n=2/54) sonstiger Differenzierung.

In der Gruppe der rezidierten Ovarialkarzinome zeigten 81 % (n= 30/37) eine seröse, 5 % (n= 2/37) eine muzinöse und 4 % (n= 1/37) eine endometroide Differenzierung. 5 % (n= 2/37) der Tumoren konnten nicht differenziert werden und 5 % (n= 2/37) fielen in die Kategorie der sonstigen histologischen Typen.

Der Lymphknotenstatus in der Gruppe aller Ovarialkarzinompatientinnen ergab folgende Konstellation:

N0	19 % (n = 17/91)
N1	50 % (n = 46/91)
Nx	31 % (n= 28/91)

Die Erhebung der pelvinen und extrapelvinen/paraaortalen Metastasierung ergab folgende Werte:

	<b>Primäres Ov- Ca</b>	<b>Rezid. Ov- Ca</b>
Pelviner LK-Befall	72 % (n = 39/ 54)	81 % (n= 29/ 36)
Extrapelviner Befall	95 % (n = 51/ 54)	95 % (n= 34/ 36)

Von 83 der insgesamt 91 Patientinnen (91%) mit einem diagnostizierten Ovarialmalignom konnte ebenfalls die Größe des postoperativen Tumorrestes in unsere Datenbank aufgenommen werden.

So konnte in der Gruppe der primären Malignome in 38 % (n = 20/ 53) der Fälle makroskopisch tumorfrei operiert werden, in 45 % (n = 24/ 53) der Fälle verblieb ein postoperativer Tumorrest von  $\leq 2$  cm und bei 17 % (n = 9/ 53) der erkrankten Frauen verblieb ein Tumorrest von mehr als 2 cm.

In der Gruppe der an einem rezidivierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen konnte in 33 % (n = 10/ 30) der Fälle makroskopisch tumorfrei operiert werden, in 54 % (n = 16/ 30) der Fälle verblieb ein postoperativer Tumorrest von  $\leq 2$  cm und bei 13 % (n = 4/ 30) der erkrankten Frauen verblieb ein Tumorrest von mehr als 2 cm.

**Tabelle 7 Aszitesmenge der Pat. mit prim. oder rezid. Ovarial-Ca**

Aszitesmenge	Prim. Ovarial-Ca	Rez. Ovarial-Ca
Aszites $\leq 500$ ml	12	17
Aszites $> 500$ ml	40	19
Kein Aszites	2	1

Die sonographisch oder intraoperativ diagnostizierte Aszitesmenge ergab eine signifikante Verteilung (p = 0,027) von 32 % mit weniger als 500 Millilitern und 65 % mit mehr als 500 Millilitern.

Bei insgesamt 3 Patientinnen konnte kein Aszites nachgewiesen werden, daher erfolgte hier nur die Verwendung der Serumproben.

Bezüglich der Sensitivität, eine maligne Neoplasie durch die Konzentration von Tumormarkern im Serum vorhersagen zu können, zeigt ein Grenzwert von 35 U/ml für das CA 125 die genauesten Ergebnisse, mit diesem Cutt-Off-Level liegen 95 % der Proben über diesem Grenzbereich, während die Sensitivität auf 90 % (Cut-off-Wert 65 U/ml) beziehungsweise auf 52,5 % (Cut-off-Wert 500 U/ml) fällt, wenn höhere Grenzbereiche gewählt werden.

Der Tumormarker CASA ist in unserer Studie diesbezüglich dem CA 125 unterlegen, hier konnten nur eine Sensitivität von 62,5 % (Grenzwert 4 U/ml) beziehungsweise 50 % (Grenzwert 8 U/ml) im Serum erreicht werden.

### **3.3.1. FIGO als Prognosefaktor**

In unserer Studie konnten wir die Signifikanz des FIGO als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bzw. die Rezidivwahrscheinlichkeit nicht belegen.

In der Gruppe der Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom im Stadium I und II lag das 5-Jahresüberleben bei 75 % (n=3/4; 95 % KI 27- 81 Monate; p= 0,279) in dieser Zeit entwickelte keine der Frauen ein Rezidiv (n= 0/4; p= 0,360).

Bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Malignom des Ovars FIGO III und IV zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag das 5-Jahresüberleben bei 44% (n=1/48; 95 % KI 38- 58 Monate; p= 0,279), 19 % der Patientinnen entwickelten in diesem Zeitraum ein Rezidiv (n= 9/48; p= 0,360).

### **3.3.2. Grading als Prognosefaktor**

Sowohl in der Gruppe der primären als auch rezidierten Ovarialkarzinompatientinnen korrelierte der Differenzierungsgrad des Tumors nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben oder der Rezidivwahrscheinlichkeit.

Bei einem Grading von 1 oder 2 lag das 5-Jahresgesamtüberleben bei 36 % (n=8/22; 95 % KI 27-52 Monate; Median 43 Monate; p= 0,167) in der Gruppe der primären Malignome und bei 38 % (n=3/8; 95 % KI 16-60 Monate; Median 23 Monate; p= 0,204) in der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom.

Im selben Zeitraum entwickelten 14 % (n= 3/22; 95 % KI 53-80 Monate ; p= 0,970, primäres Ovarialkarzinom) bzw. 25 % (n= 2/8; 95 % KI 35 –85 Monate; p= 0,634; rezidiertes Ovarialkarzinom) der Patientinnen ein Rezidiv.

Mit einem Grading von 3 oder 4 lag das 5- Jahresgesamtüberleben bei 53 % (n=16/30; 95 % KI 42-69 Monate; Median 45 Monate; p= 0,167) in der Gruppe der primären Malignome und bei 28 % (n= 5/18; 95 % KI 9-40 Monate; Median 9 Monate; p= 0,204) bei den Patientinnen mit einem gesicherten Rezidiv des Malignoms.

In den kommenden 5 Jahren entwickelten 20 % (n= 6/30; 95 % KI 64-89 Monate; p= 0,970; primäres Ovarialkarzinom) bzw. 22 % (n= 4/18; 95 % KI 36-91 Monate ; p= 0,634; rezidiertes Malignom) der Frauen ein Rezidiv. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag in dieser Studie bei 56 Monaten (14-100 Monate).

### **3.3.3. Postoperativer Tumorrest als Prognosefaktor**

In der Gruppe der primären Ovarialkarzinompatientinnen ist der postoperative Tumorrest sowohl für das 5- Jahresüberleben, als auch die Rezidivwahrscheinlichkeit ein signifikanter Prognosefaktor.

Patientinnen, bei denen intraoperativ makroskopische Tumorfreiheit erzielt wurde, zeigten ein 5-Jahresgesamtüberleben von 65 % (n= 13/20; 95 % KI 54 –82 Monate; Median 73 Monate; p= 0,02), während dieser Zeit entwickelten 5 % ein Rezidiv (n= 1/20; p= 0,037).

In der Gruppe der Frauen mit einem postoperativen Tumorrest von  $\leq 2$  cm lag das 5-Jahresüberleben bei 42 % (n= 10/24; 95 % KI 31-59 Monate ; Median 36 Monate; p= 0,02), während 29 % ein Rezidiv entwickelten (n= 7/24; p= 0,037).

Keine der Patientinnen mit einem diagnostizierten primären Ovarialkarzinom und einem postoperativen Tumorrest von mehr als 2 cm überlebte die folgenden 5 Jahre (n= 0/9; 95 % KI 2-27 Monate; p= 0,02), während dieser Zeit wurde bei keiner der Frauen ein Rezidiv diagnostiziert. Für die Gruppe der primären Ovarialkarzinomerkrankungen konnten wir den postoperativen Tumorrest ebenso als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bestätigen (p= 0,001).

In der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten Malignom des Ovars war der postoperative Tumorrest ebenso ein signifikanter Faktor für das Überleben jedoch nicht für die Aussage bezüglich einer erneuten Progression.

Wurde intraoperativ eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt, so lag das 5- Jahresüberleben bei 50 % (n= 5/10; 95 % KI 28-70 Monate; Median 29 Monate; p= 0,027) während es auf 17 % (n= 2/12; 95 % KI 8-42 Monate; Median 15 Monate; p= 0,027; postoperativer Tumorrest  $\leq 2$  cm) und 0 % (n=0/4; 95 % KI 1-15 Monate; Median 4 Monate; p= 0,027) in der Gruppe der Frauen mit einem Tumorrest von mehr als 2 cm fiel.

20 % (n= 2/10) der Frauen mit intraoperativer Tumorfreiheit, 33 % ( n= 4/12) der Patientinnen mit einem Resttumor von weniger als 2 cm und 0 % (n= 0/4) der Frauen mit einem größeren Resttumor entwickelten in den folgenden 5 Jahren ein Rezidiv (p= 0,481).

#### **3.3.4. Aszitesmenge als Prognosefaktor**

In der Gruppe der primären Ovarialkarzinomerkrankungen war das Volumen des Aszites ein signifikanter Prognosefaktor für das 5- Jahresüberleben.

Bei einem intraoperativen Volumen von  $\leq 500$  ml lag das Überleben in diesem Zeitraum bei 83 % (n= 10/12; 95 % KI 51-75 Monate ; Median 73 Monate; p= 0,021), 7 % (n= 1/14; 95 % KI 64-82 Monate ; p= 0,132) der Frauen entwickelten in den folgenden 5 Jahren ein Rezidiv.

Lag das Volumen des Aszites bei mehr als 500 Millilitern so fiel das 5- Jahresüberleben auf

33 % (n= 13/39; 95 % KI 29-52 Monate ; Median 27 Monate; p= 0,021) und 18 % (n= 7/39; 95 % KI 56-84 Monate; p= 0,132) der Frauen entwickelten in diesem Zeitraum ein Rezidiv .

Als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Frauen mit einem klinisch gesicherten primären Ovarialkarzinom konnten wir die Aszitesmenge nicht bestätigen da in unserer Studie das Volumen des Aszites stark mit dem postoperativen Tumorrest korreliert und somit als unabhängige Variable nicht belegt werden konnte (p= 0,092).

In der Gruppe der Frauen mit einem klinisch gesicherten rezidierten Malignom des Ovars war das Volumen des Aszites in unserer Studie kein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben oder die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Progression.

Lag das intraoperativ gemessene Volumen des Aszites bei  $\leq 500$  ml, so entwickelten 18 % (n= 3/17; 95 % KI 43-75 Monate; Median 17 Monate ; p= 0,512) der Frauen ein erneutes Rezidiv, das 5-Jahresüberleben lag bei 29 % (n= 5/17; 95 % KI 16-44 Monate; Median 22 Monate; p= 0,906). Wurde das Volumen des Aszites mit mehr als 500 ml angegeben, so entwickelten 27 % (n= 3/11; 95 % KI 28-96 Monate; Median 10 Monate; p= 0,512) der Frauen ein erneutes Rezidiv während das 5- Jahresüberleben bei 27 % (n= 3/11; 95 % KI 11-57 Monate, Median 15 Monate; p= 0,906) stagnierte.

### **3.4. Serumkonzentrationen des CASA in Relation zu klassischen Tumormerkmalen**

Die mediane Serumkonzentration des Tumormarkers CASA beträgt 8,05 U/ml (primäres Ov-Ca) beziehungsweise 6,55 U/ml in der Gruppe der rezidierten Tumore (p= 0,907).

In beiden Patientinnengruppen zeigte sich kein Unterschied der Serumkonzentrationen in Korrelation mit dem Alter von  $\leq 50$  (Range 2-217 U/ml; 95% KI 2- 128 U/ml) beziehungsweise  $>50$  Jahren (Range 2-172 U/ml; 95 % KI 2- 99 U/ml). Sie lag jeweils bei einem medianen Wert von 2 U/ml (p= 0,151).

In der Gruppe der gut differenzierten Tumoren (Grading 1 oder 2, Median = 8 U/ml; Range 2-141 U/ml) war die CASA-Konzentration etwas höher als bei den Malignomen mit einem Grading 3 oder 4 (Median = 6 U/ml; Range 2-217 U/ml; p= 0,668).

Dagegen korrelierte der Wert des Tumormarkers im Serum signifikant mit dem Volumen des Aszites ( $p = 0,004$ ). So ergaben die Messungen bei einer Aszitesmenge von mehr als 500 ml einen durchschnittlichen CASA-Wert von 12,7 U/ml (Median), hingegen lag er bei einer geringeren Menge an freier Bauchflüssigkeit bei 2 U/ml (Median).

Der Vergleich der Serumkonzentrationen beim primären Ovarialkarzinom mit dem FIGO zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,187$ ). So lagen die Werte des CASA bei Tumoren mit einem FIGO von III oder IV höher (Median = 8 U/ml; Range 2-217 U/ml) als in der Gruppe mit einem FIGO von I oder II (Median = 2 U/ml; Range 2-13 U/ml).

### **3.4.1. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

Die Verteilung der Serumproben bei einem Grenzwert von 4 U/ml war annähernd gleich. Insgesamt lagen 15 von 40 Patientinnen (38 %) mit einem primären Karzinom unter 4 U/ml, während es in der Gruppe der Rezidive 10 von 20 Proben (50 %) waren.

In Bezug auf den histologischen Typ des Tumors ergaben in 10 von 29 (34 %) Proben der primären und in 5 von 18 (28 %) Proben der rezidierten Malignome vom serösen Typ einen geringeren Wert als 4 U/ml. Bei den Karzinomen anderen histologischen Typs lag diese Verteilung bei 6 von 12 (50 %) beziehungsweise 4 von 5 (80%). Diese Verteilung lag mit einem  $p = 0,056$  knapp über dem Signifikanzniveau.

Im Vergleich der Serumkonzentrationen mit dem Differenzierungsgrad des Tumors wurden bei 38 % ( $n = 6/16$ ) der Frauen in der Gruppe der primären und bei 29 % ( $n = 2/7$ ) der Frauen in der Gruppe der rezidierten Malignome mit einem Grading von 1 oder 2 eine unter dem Grenzwert liegende Konzentration gemessen. Mit einem Differenzierungsgrad von 3 oder 4 waren es mit 35 % ( $n = 8/23$ ) beziehungsweise 40 % ( $n = 6/15$ ) der Proben, die eine unter dem Cut-off liegende CASA-Konzentration erreichten. Jedoch war auch diese Verteilung in unserer Studie nicht signifikant (prim. Ov-Ca :  $p = 0,563$ ; rez. Ov-Ca :  $p = 0,490$ ).

In der Gruppe der Frauen mit einem primären Karzinom des Ovars lag die Tumormarkerkonzentration in 2 von 3 (67 %, FIGO I oder II) und 13 von 37 (35 %, FIGO III oder IV) Proben unter 4 U/ml. Auch in dieser Verteilung konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p = 0,312$ ).



In Bezug auf die Effektivität der chirurgischen Tumorresektion ergab sich folgende nicht im Signifikanzniveau liegende Verteilung.

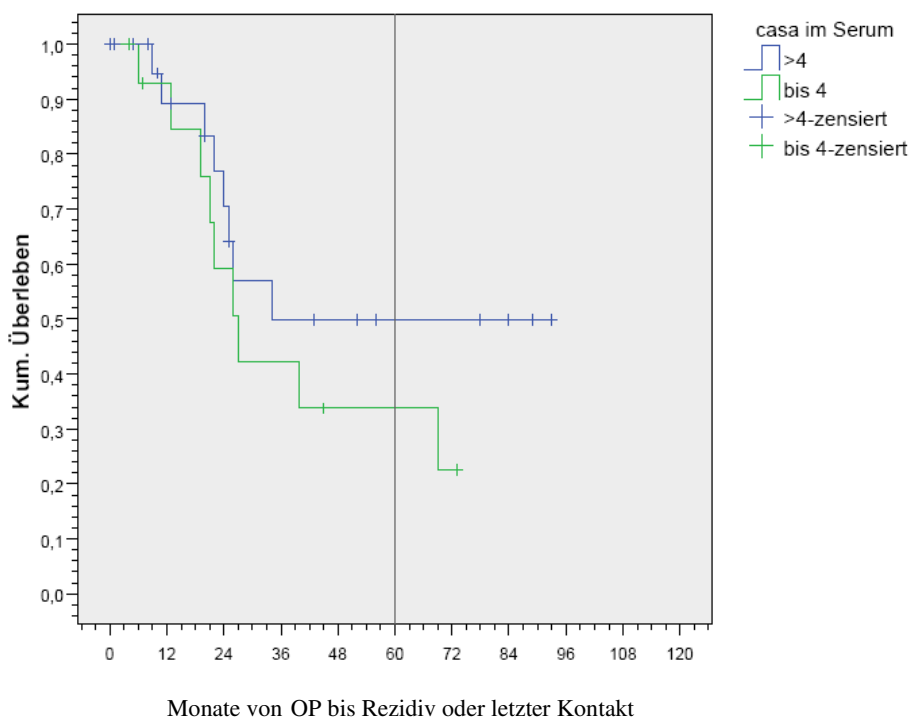
**Tabelle 8 Verteilung der Serumproben bezüglich der erzielten Tumorresektion**

	S- CASA $\leq$ 4 U/ml	S-CASA $>$ 4 U/ml
<b>prim. Ovarial-Ca p= 0,951</b>		
makroskop. Tm-frei	40 % (n= 6/ 15)	44 % (n= 11/25)
postoperat. Tm-Rest	60 % (n= 9/ 15)	56 % (n= 14/ 25)
<b>rezdiv. Ovarial- Ca p= 0,53</b>		
makroskop. Tm-frei	40 % (n= 4/ 10)	27 % (n= 3/ 11)
postoperat. Tm-Rest	60 % (n= 6/ 10)	73 % (n= 8/ 11)

**3.4.2. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

In der Gruppe der Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom und einer unter dem Grenzwert von 4 U/ml liegenden Serumkonzentration des Tumormarkers erkrankten 80 % der Patientinnen (n = 8/10; mittlere Zeit bis Rezidiv 27 Monate; 95 % KI 25 – 52 Monate) innerhalb von 5 Jahren an einem Rezidiv (p= 0,276) siehe Abbildung 9.

## Überlebensfunktionen



**Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben beim primären Ovarial- Ca**

**p= 0,276 (≤ 4 U/ml n= 8/10; > 4U/ml n= 8/25)**

Überschritt die Konzentration des Tumormarkers den Grenzwert, so wurde bei 32 % (n = 8/25, mittlere Zeit bis Rezidiv 34 Monate; 95% KI 39 – 75 Monate; p= 0,276) innerhalb dieser Zeit ein Rezidiv diagnostiziert.

In der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen und CASA-Konzentrationen von weniger als 4 U/ml lag die Rezidivwahrscheinlichkeit bei 30 % (n = 3/10; mittlere Zeit bis Rezidiv 17 Monate; 95% KI 34 – 95 Monate; p= 0,639).

War der präoperativ gemessene Wert des Tumormarkers im Serum größer als 4 U/ml, fiel die Wahrscheinlichkeit einer Progression auf 20 % (n = 2/10; mittlere Zeit bis Rezidiv 9 Monate; 95% KI 13 – 34 Monate; p= 0,639).

Innerhalb der Gruppe der Frauen mit einem diagnostizierten primären Ovarialkarzinom und einem präoperativen CASA- Wert im Serum von weniger als 4 U/ml lag das 5- Jahres-Überleben bei 46,7 % (n = 7/15; mittleres Überleben 53 Monate; 95 % KI 35 – 67 Monate; p= 0,637), überschritt der Tumormarker den Grenzwert lag das 5 -Jahres-Überleben bei 36 % (n = 9/25; mittleres Überleben 43 Monate; 95% KI 30 – 59 Monate; p= 0,637).

Innerhalb der Gruppe der Frauen mit einem gesicherten rezidierten Ovarialkarzinom lag das 5- Jahres- Überleben bei 40 % (n = 4/10; mittleres Überleben 31 Monate; 95% KI 21 – 73 Monate;p= 0,151) bei einem Serum- CASA- Wert von unter 4U/ml, während die Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren noch am Leben zu sein auf 20 % fiel (n=2/10; mittleres Überleben 7 Monate ; 95% KI 6 – 22 Monate; p= 0,151) wenn die Serumkonzentration den Grenzwert überschritt.

### **3.4.3. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 8 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

Unter einem Serumgrenzwert von 8 U/ml lagen in der Gruppe des primären Ovarialkarzinoms 20 von 40 (50%) Proben und in der der Rezidive 10 von 20 (50%) Proben.

Im Vergleich der Serumkonzentrationen des CASA mit dem histologischen Typ des Malignoms ergab in 12 von 20 (60%; serös), 8 von 20 (40%; sonstige; p= 0,129) bei den primären Tumoren und in 8 von 13 (62%; serös) beziehungsweise 5 von 13 (38%; sonstige) in der Gruppe der Rezidive einen unter 8 U/ml liegenden Wert. Die Verteilung des Probenmaterials in der Gruppe der rezidierten Ovarialkarzinome war signifikant (p = 0,038).

Bei 7 von 16 (44%; p= 0,331) und 3 von 7 (43%; p= 0,384) Patientinnen bei denen die histopathologische Untersuchung eine gute bis sehr gute Differenzierung der Tumorzellen (Grading 1 oder 2) ergab, lag die Serumkonzentration des CASA unter dem Cut-off.

Bei 11 von 23 (48%) beziehungsweise 9 von 15 (60%) Proben mit einem Tumorgrading von 3 oder 4 lag der Wert ebenfalls unter 8 U/ml.

In der Gruppe der Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom wurde in 2 von 3 Fällen (67%; FIGO I oder II) sowie in 17 von 37 der Proben (46%; FIGO III oder IV ) eine unter dem Grenzwert liegende Konzentration gemessen (p= 0,462).

In Bezug auf den Erfolg der intraoperativen Tumorresektion ergaben sich folgende nicht signifikante Verteilungen (p= 0,991; p= 0,947).

**Tabelle 9 Verteilung der Serumproben bezüglich der erzielten Tumorresektion**

	S- CASA ≤ 8 U/ml	S-CASA > 8 U/ml
<b>prim. Ovarial-Ca p= 0,991</b>		
makroskop. Tm-frei	42 % (n= 8/ 19)	43 % (n= 9/ 21)
postoperat. Tm-Rest	58 % (n= 11/19)	57 % (n= 12/21)
<b>rezdiv. Ovarial- Ca p= 0,947</b>		
makroskop. Tm-frei	31 % (n= 4/13)	38 % (n= 3/ 8)
postoperat. Tm-Rest	69 % (n= 9/13)	62 % (n= 5/8)

**3.4.4. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 8 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

In der Patientinnengruppe mit einem primären Ovarialkarzinom und einem Serumwert unter 8 U/ml entwickelten 50 % der Patientinnen innerhalb der folgenden 5 Jahre ein Rezidiv (n = 10/20, mittlere Zeit bis Rezidiv 26 Monate; 95% KI 26-51 Monate; p= 0,172).

Ergaben die Messungen eine über dem Cut-off liegende Konzentration, lag die Rezidivwahrscheinlichkeit bei lediglich 30 % (n = 6/20; mittlere Zeit bis Rezidiv 30 Monate; 95% KI 40 – 80 Monate). Die höhere Rezidivwahrscheinlichkeit in der Gruppe der Frauen mit einem geringeren Serumwert gegenüber der Gruppe der Patientinnen mit erhöhten CASA-Konzentrationen war nicht signifikant (p = 0,172).

In der Gruppe der Frauen, die an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten und eine unter dem Cut-off liegende Serumkonzentration des Tumormarkers aufwiesen, entwickelten 3 der 10 Frauen (33 %; mittlere Zeit bis Rezidiv 17 Monate; 95% KI 34-95 Monate) in dieser Zeit ein weiteres Rezidiv, lag der Wert des Tumormarkers über 8 U/ml entwickelten nur 20 % (n = 2/10; mittlere Zeit bis Rezidiv 9 Monate; 95% KI 13- 34 Monate; p= 0,639) ein weiteres Rezidiv.

In der Patientinnengruppe mit einem primären Ovarialkarzinom und einem Serumwert unter 8 U/ml lag das 5- Jahres-Überleben bei 40 % (n = 8/20; mittleres Überleben 43 Monate; 95% KI 33 – 62 Monate), ergaben die Messungen eine über dem Cut-off liegende Konzentration lag das

Gesamtüberleben ebenfalls bei 40 % (n = 8/20; mittleres Überleben 34 Monate; 95% KI 30 – 64 Monate; p= 0,955 ).

In der Gruppe der Frauen, die an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten und eine unter dem Cut-off liegende Serumkonzentration des Tumormarkers aufwiesen, lag das 5- Jahres-Überleben bei 40 % (n = 4/10;mittleres Überleben 31 Monate; 95% KI 21 – 73 Monate; p= 0,151), ergab die CASA- Konzentration einen über 8 U/ml liegenden Wert, überlebten 20 % (n = 2/10; mittleres Überleben 7 Monate; 95% KI 6-22 Monate) der Patientinnen.

Der Unterschied des Gesamtüberlebens im Vergleich zur CASA- Konzentration im Serum war hier ebenfalls nicht signifikant (p = 0,151).

Allerdings sind diese Werte wenig aussagefähig, da in unserem Patientinnenkollektiv keine der Proben eine zwischen 4 und 8 U/ml liegende Konzentration des Tumormarkers aufwies.

#### **3.4.5. CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 35 bzw. 65 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben sinkt die Sensitivität bezüglich des rezidivfreien Intervalls bei höheren Cut- Off Levels von 35 bzw. 65 U/ml.

Hier sind in dieser Studie die niedrigeren Grenzbereiche von 4 und 8 U/ml aussagekräftiger.

Im Gegensatz zur Gruppe der mit einem primären Ovarialkarzinom diagnostizierten Frauen, lag die Aussage bezüglich des rezidivfreien Intervalls in der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen mit einem Cut- Off Level des CASA im Serum von 65 U/ml im Signifikanzbereich (p= 0,019).

War die Konzentration im Serum geringer (n= 18/20; 90 %), so entwickelten 4 der 18 Frauen innerhalb von 5 Jahren ein erneutes Rezidiv (22 %; mittlere Zeit bis Rezidiv 17 Monate; 95 % KI Intervall 43- 93 Monate; p= 0,019). In der Multivarianzanalyse konnten wir den Tumormarker hier als unabhängigen Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben bestätigen.

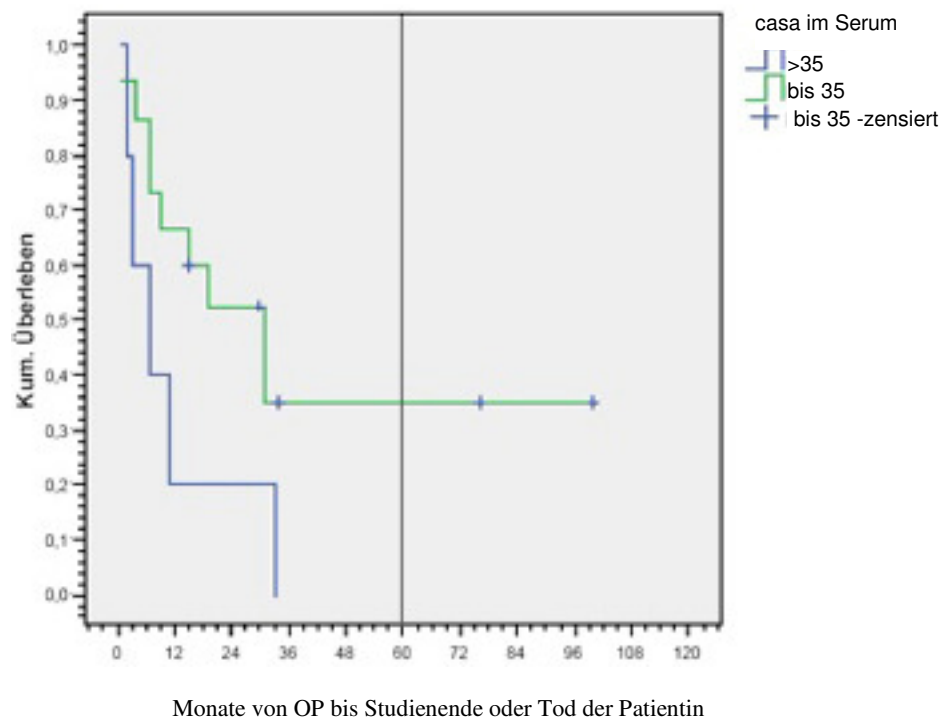
Wurde hingegen eine höhere CASA Konzentration im Serum gemessen (n= 2/20; 10%), so entwickelten 50 % (n= 1 /2 ; 95 % KI Intervall 9-9 Monate) nach 9 Monaten ein erneutes Rezidiv.

In Bezug auf die Korrelation der Höhe des CASA im Serum beim primären Ovarialkarzinom scheint das sensitivste Cut-Off- Level für das 5- Jahresüberleben 35 U/ml zu sein. Dennoch lagen auch hier die Ergebnisse nicht im Signifikanzniveau.

Bei 73 % (n= 29 / 40) der Patientinnen konnte eine unter dem Grenzwert liegende Konzentration gemessen werden. Hier lag das Überleben im Mittel bei 53 Monaten (n= 11/29; 38 %; 95 % Konfidenzintervall 39 – 63 Monate).

Bei 28 % (n= 11/40) der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen konnte eine über dem Grenzwert liegende Konzentration des Tumormarkers im Serum gemessen werden. Hier sank das 5- Jahres-Überleben auf 27 % (n= 3/11; 95 % Konfidenzintervall 14-57 Monate; p= 0,182). In der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen, war ebenfalls ein Grenzwert des CASA im Serum von 35 U/ml der Aussagefähigste bezüglich des 5- Jahres- Überlebens. Wurde eine unter 35 U/ml liegende Konzentration im Serum gemessen (n=15/20; 75 %), so lag die Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren noch am Leben zu sein bei 40 % (n= 6/15; mittleres Überleben 31 Monate; 95 % KI Intervall 22- 67 Monate; p= 0,069) siehe Abbildung 10.

Hingegen sank das Überleben auf 25 %, wenn eine über 35 U/ml liegende Konzentration des CASA gemessen worden ist (n= 5/20).



**Abbildung 10** Gesamtüberleben beim rezidierten Ovarial-Ca  
**p = 0,069** ( $\leq 35$  U/ml n= 6/15;  $> 35$  U/ml n= 5/20)

### **3.5. Asziteskonzentrationen des CASA in Relation zu klassischen Tumormerkmalen**

Die mediane Konzentration des CASA im Aszites lag bei 30,10 U/ml (primäres Ovarial-Ca) und 42,00 U/ml (rezidiertes Ovarial-Ca).

Die Unterschiede der Höhe der Werte in den zwei Altersgruppen ( $p= 0,330$ ), dem FIGO ( $p= 0,139$ ), dem Grading ( $p= 0,900$ ) sowie in der Menge des Aszites ( $p= 0,727$ ) waren jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 10 Korrelation der medianen Asziteskonzentration (in U/ml) des CASA mit anerkannten Prognosefaktoren**

Mediane Konzentration des Tumormarkers im Aszites U/ml)	Alter . ≤ 50 Jahre	Alter >50 Jahre	FIGO I+II	FIGO III+IV	Grading 1+2	Grading 3+4	Menge d.Aszites ≤ 500 ml	Menge d.Aszites > 500 ml
<b>CASA</b>	22	32	10	31	35	30	32	30
Range U/ml	2-640	2-282	2-60	2-640	2-247	2-640	2-325	2-640

#### **3.5.1. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

Je 46 von 52 (88 % primäres Ovarial-Ca) und 20 von 25 (80 % rezidiertes Ovarial-Ca) Aszitesproben wiesen eine höhere Konzentration vom CASA auf.

In Korrelation mit dem histologischen Typ des Tumors wies keine der 37 Proben (serös) und 6 von 16 (38%; sonstige;  $p= 0,00$ ) beim primären Ovarialkarzinom eine unter dem Cut-off liegende Konzentration auf. Beim rezidierten Malignom erreichten 2 von 26 (8%; serös) und 3 von 5 (60%; sonstige) nicht den Grenzwert von 4 U/ml.

Diese Verteilung ist signifikant ( $p = 0,02$ ).

In Bezug auf den Differenzierungsgrad der Tumorzellen verteilten sich 3 von 21 (14%; Grading 1 oder 2), 3 von 30 (10%; Grading 3 oder 4;  $p= 0,481$ ) in der Gruppe der primären Malignome und 2 von 8 (25%; Grading 1 oder 2) beziehungsweise 1 von 20

(5%; Grading 3 oder 4,  $p=0,188$ ) der Aszitesproben unter dem Cut- off Wert von 4 U/ml.

In der Gruppe der Frauen mit einem primären Karzinom des Ovars lag die CASA-Konzentration in 2 von 4 (50%, FIGO I oder II) und 4 von 48 (8 %) Proben unter 4 U/ml. Mit einem p-Wert von 0,061 zeigte dieses Ergebnis jedoch keine Signifikanz.

Die Verteilung der Proben im Vergleich zum postoperativen Tumorrest ergab folgende nicht im Signifikanzbereich liegende Verteilung ( $p=0,751$ ;  $p=0,205$ ).

**Tabelle 11 Verteilung der Aszitesproben bezüglich der erzielten Tumorresektion**

	A- CASA $\leq$ 4 U/ml	A-CASA $>$ 4 U/ml
<b>prim. Ovarial-Ca p= 0,751</b>		
makroskop. Tm-frei	50 % (n= 3/ 6)	35 % (n= 16/ 46)
postoperat. Tm-Rest	50 % (n= 3/ 6)	65 % (n= 30/ 46)
<b>rezdiv. Ovarial- Ca p= 0,205</b>		
makroskop. Tm-frei	60 % (n= 3/ 5)	24 % (n= 5/ 21)
postoperat. Tm-Rest	40 % (n= 2/ 5)	76 % (n= 16/ 21)

### **3.5.2. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

In der Gruppe der Frauen mit einem diagnostizierten primären Malignom des Ovars und einer Asziteskonzentration des CASA unter 4 U/ml, kam es bei 2 der 6 ( $n=33,3\%$ ; mittlere Zeit bis Rezidiv 27 Monate; 95% KI 20-73 Monate;  $p=0,732$ ) Frauen in den folgenden 5 Jahren zu einem Rezidiv.

Wurde eine über dem Cut- Off liegende Konzentration gemessen, entwickelten 15 der 46 (33 %; mittlere Zeit bis Rezidiv 40 Monate; 95% KI 42-66 Monate;  $p=0,732$ ) Frauen ein Tumorrezidiv.

In der Gruppe der an einem rezidivierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen entwickelte 1 ( $n=1/5$ ; 20 %) in 17 Monaten ein Rezidiv bei einem intraoperativen CASA- Wert unter 4 U/ml. Wenn die Asziteskonzentration 4 U/ml überschritt, entwickelten 3 der 20 Frauen (15 %; mittlere Zeit bis Rezidiv 10 Monate; 95% KI 55-99 Monate;  $p=0,866$ ) ein Rezidiv.

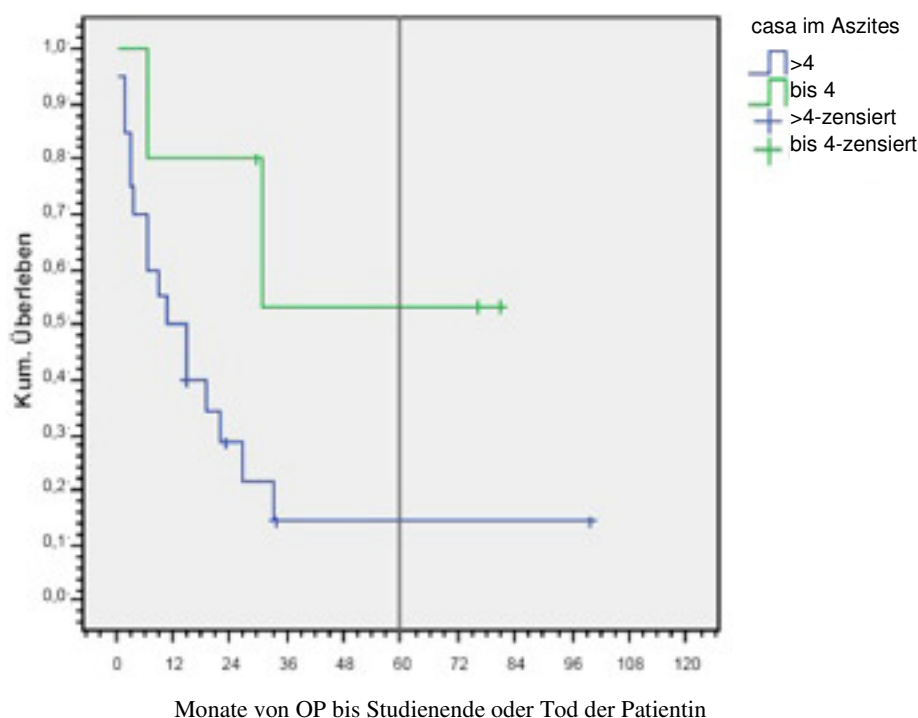


In der Patientinnengruppe mit einem diagnostizierten primären Ovarialkarzinom und einer Asziteskonzentration des CASA unter 4 U/ml lag das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei 67 % (n = 4/6; mittleres Überleben 65 Monate; 95% KI 27-88 Monate).

Wurde eine über dem Cut- Off liegende Konzentration gemessen, lag das Überleben bei 61 % (n = 28/46; mittleres Überleben 42 Monate; 95% KI 36-57 Monate; p= 0,452),

In der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen lag das 5-Jahres-Überleben bei 60 % (n = 3/5; mittleres Überleben 31 Monate; 95% KI 28-82 Monate) wenn der Tumormarker im Aszites den Cut-off nicht überschritt. Wenn die Asziteskonzentration 4 U/ml überschritt, sank das 5-Jahres-Überleben auf 20 % (n = 4/20; mittleres Überleben 11 Monate; 95% KI 9-40 Monate; p= 0,072) siehe Abbildung 11.

Das Gesamtüberleben in der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen lag außerhalb des Signifikanzbereiches (p= 0,072).



**Abbildung 11 Gesamtüberleben beim rezidierten Ovarial- Ca**  
**p= 0,072 ( $\leq 4\text{U/ml}$  n= 3/5 ;  $> 4\text{ U/ml}$  n= 4/20)**

**3.5.3. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 8 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

In der Gruppe der Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom lagen 17% (n=9/52), in der Gruppe der Rezidive 20% (n= 5/25) der ausgewerteten Aszitesproben unter einem CASA- Wert von 8 U/ml.

In Bezug auf den histologischen Typ des Karzinoms wurde in 8% (n= 3/37; serös), 44 % (n=7/16; sonstige) beim primären und in 8% (n=2/26; serös) beziehungsweise 60 % (n=3/5; sonstige) der Aszitesproben beim rezidierten Karzinom eine unter 8 U/ml liegende Konzentration gemessen. In beiden Patientinnengruppen war diese Verteilung mit p = 0,005 beziehungsweise p = 0,020 signifikant.

Bei 19% (n=4/21; p= 0,430) und 25 % (n=2/8; p= 0,188) der Patientinnen bei denen die histopathologische Untersuchung eine gute bis sehr gute Differenzierung der Tumorzellen (Grading 1 oder 2) ergab, lag die Asziteskonzentration des CASA unter dem Cut- Off..

Bei 13 % (n= 4/30) beziehungsweise 5% (n=1/20) der Proben mit einem Tumorgrading von 3 oder 4 lag der Wert ebenfalls unter 8 U/ml.

In der Gruppe der primären Ovarialkarzinome wiesen 50% (n=2/4; FIGO I oder II) und 15% (n= 7/48; FIGO III oder IV; p= 0,134) der Aszitesproben eine geringere CASA- Konzentration auf.

Die Korrelation der Tumormarkerkonzentration im Aszites zum postoperativen Tumorrest ergab folgende Verteilung (p= 0,691; p= 0,205).

**Tabelle 12 Verteilung der Aszitesproben bezüglich der erzielten Tumorresektion**

	A- CASA ≤ 8 U/ml	A-CASA > 8 U/ml
<b>prim. Ovarial-Ca</b>	<b>p= 0,691</b>	
makrosokop. Tm-frei	44 % ( n= 4/ 9)	35% (n= 15/ 43)
postoperat. Tm-Rest	56 % (n= 5/ 9)	65 % (n= 28/ 43)

**rezdiv. Ovarial- Ca p= 0,205**

makroskop. Tm-frei	60 % (n= 3/ 5)	24 % (n= 5/ 21)
postoperat. Tm-Rest	40 % (n= 2/ 5)	76 % (n= 16/ 21)

### **3.5.4. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 8 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

In der Gruppe der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Frauen entwickelten 33 % (n = 3/9; mittlere Zeit bis Rezidiv 27 Monate; 95% KI 20-65 Monate) ein Rezidiv, wenn die Asziteskonzentration unter 8 U/ml lag. Wurde ein höherer Wert des Tumormarkers gemessen, wurde bei 14 der 43 Frauen (32,5 %; mittlere Zeit bis Rezidiv 69 Monate; 95% KI 43 – 68 Monate) ein Rezidiv diagnostiziert (p= 0,969).

In der Gruppe der rezidierten Ovarialkarzinome zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie mit einem Grenzwert von 4 U/ml, da keine der Aszitesproben eine CASA- Konzentration zwischen diesen beiden Werten aufwies.

In der Gruppe der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Frauen lag das 5-Jahres-Überleben bei 56 % (n = 5/9; mittleres Überleben 65 Monate; 95% KI 27-75 Monate; p= 0,797) wenn die Asziteskonzentration unter 8 U/ml lag.

Wurde ein höherer Wert des Tumormarkers gemessen, waren 26 von 43 (60 %; mittleres Überleben 43 Monate; 95% KI 59-77 Monate) nach 5 Jahren noch am Leben.

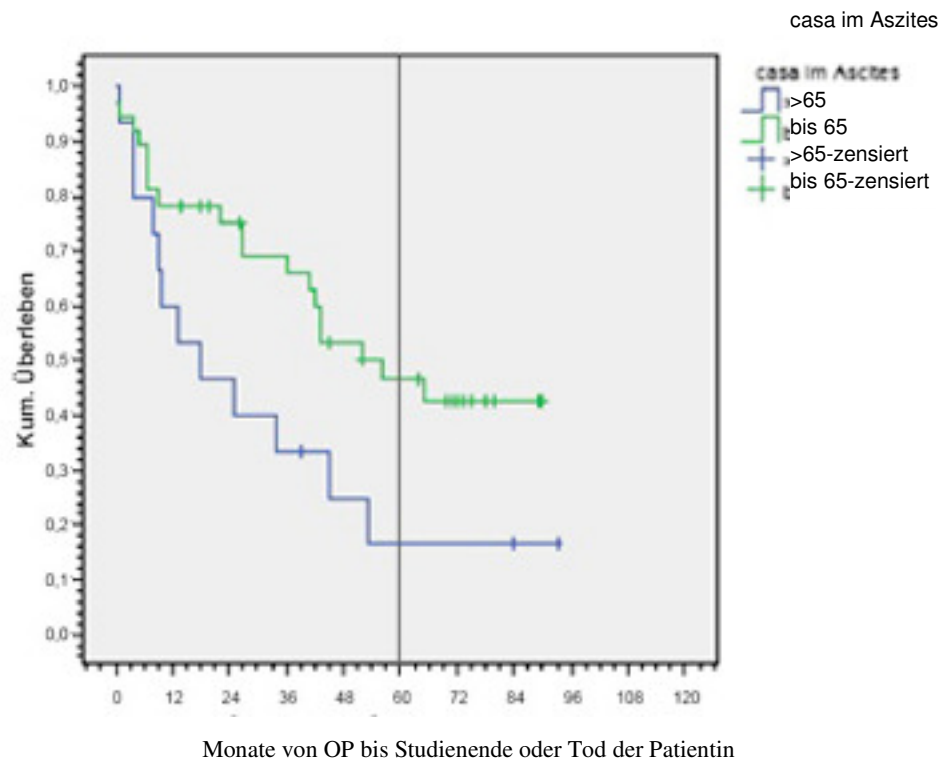
### **3.5.5. CASA im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 35 bzw.65 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

Im Gegensatz zum sensitivsten Grenzwert von 35 U/ml im Serum scheint hier das aussagekräftigste Cut-off-Level bei 65 U/ml beim primären Ovarialkarzinom zu liegen.

In der Gruppe der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Frauen wurde in 71 % (n= 37/52) eine unter und in 9 % (n= 15/52) eine über dem Grenzwert von 65 U/ml liegende Tumormarkerkonzentration im Aszites gemessen.

Das mittlere 5 Jahres-Überleben sank von 49 % (n= 18/37; mittleres Überleben 56 Monate, 95 % Konfidenzintervall 42 –65 Monate) auf 20 % (n= 3/15; mittleres Überleben 18 Monate , 95 % Konfidenzintervall 5-48 Monate) und war hier mit p= 0,030 signifikant; siehe Abbildung 12.

In der Multivarianzanalyse konnten wir den Tumormarker sowohl mit dem Grenzwert von 35 als auch 65 U/ml im Aszites als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben sowohl für das primäre als auch rezidierte Ovarialkarzinom belegen.



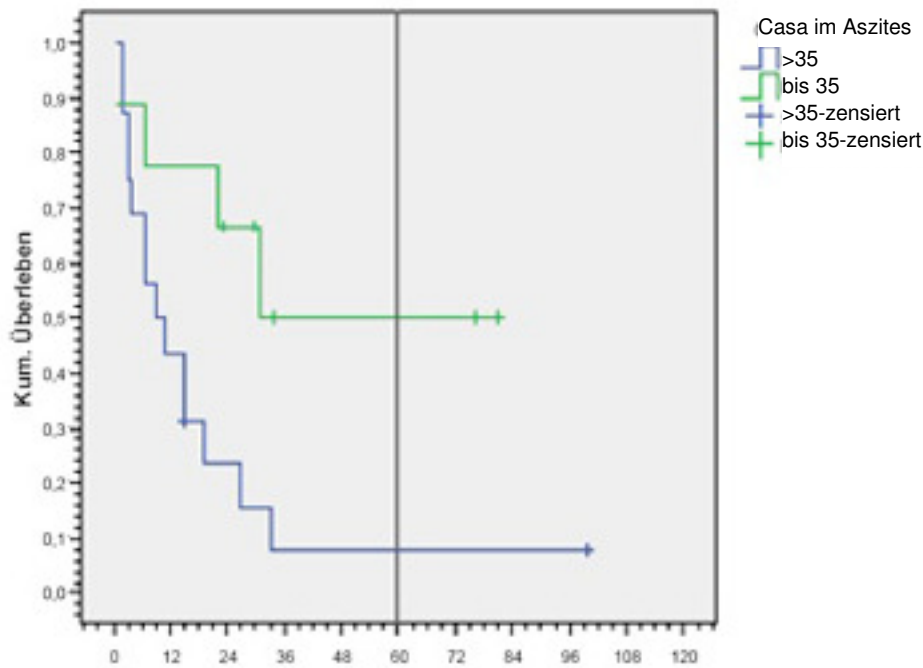
**Abbildung 12 Gesamtüberleben beim primären Ovarial- Ca**  
**p = 0,030 ( ≤ 65U/ml n= 18/37; > 65 U/ml n= 3/15)**

Bezüglich des rezidivfreien Intervalls konnte hier mit beiden getesteten Grenzbereichen keine Signifikanz erreicht werden.

In der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen war der sensitivste Parameter bezüglich des Gesamtüberlebens ein Grenzwert von 35 U/ml; p= 0,024.

Je 36 % (n= 9/25) der Patientinnen wiesen eine unter und je 64 % (n= 16/25) der Frauen eine über dem Grenzwert liegende Tumormarkerkonzentration auf.

Das 5- Jahres-Überleben sank von 56 % (n= 5/9, mittleres Überleben 31 Monate , 95 % Konfidenzintervall 25 – 72 Monate bei A-CASA unter/gleich 35 U/ml) auf 6 % (n= 1/16, mittleres Überleben 9 Monate , 95 % Konfidenzintervall 5-32 Monate bei Werten über 35 U/ml) und war somit mit p= 0,024 signifikant; siehe Abbildung 13.



Monate von OP bis Studienende oder Tod er Pat.

**Abbildung 13 Gesamtüberleben beim rezidierten Ovarial-Ca**  
**p = 0,024 ( ≤ 35U/ml n= 5/9; > 35 U/ml n= 1/16)**

Bezüglich der erneuten Progression der Erkrankung konnte keine signifikante Aussage mittels dieser beider Grenzbereiche erzielt werden.

Die von uns ebenso durchgeführte Multivarianzanalyse konnte den Tumormarker CASA als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem primären und rezidierten Ovarialkarzinom mit einem Cut-off-Wert von 35 U/ml und 65 U/ml im Aszites belegen (p= 0,029).

### **3.6. Serumkonzentrationen des CA 125 in Relation zu klassischen Tumormerkmalen**

Die mediane Konzentration des Tumormarkers CA 125 im Serum beträgt in dieser Studie 542 U/ml (primäres Ov- Ca) beziehungsweise 580 U/ml (rezidiertes Ov-Ca).

Allerdings korreliert die Konzentration des CA 125 nicht signifikant mit der Diagnosestellung primäres oder rezidiertes Ovarialkarzinom (p= 0,858).

In Korrelation mit dem Alter der Patientinnen zeigt sich, dass bei Frauen mit einem Alter von mehr als 50 Jahren die Konzentration des Tumormarkers im Serum wesentlich höher liegt

(Median = 647 U/ml; Range 20-11327 U/ml) als bei jüngeren Frauen (Median = 279 U/ml; Range 54-2710 U/ml). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,106$ ).

Auch die Gegenüberstellung mit dem FIGO I und II versus III und IV sowie mit dem Differenzierungsgrad des Karzinoms ergab leicht höhere Werte in der Gruppe der Tumorrezidive (Median = 542 U/ml, Median = 565 U/ml), auch hier zeigte sich keine Signifikanz ( $p = 0,608$  FIGO;  $p = 0,758$  Grading).

Die Menge des Aszites dagegen korreliert signifikant mit der CA 125 Konzentration im Serum ( $p = 0,018$ ). So lag der mediane CA 125- Wert bei Patientinnen mit einer Aszitesmenge von weniger als 500 ml bei 265 U/ml gegenüber einem Wert von 1010 U/ml in der Gruppe der Frauen mit einer sonographisch oder intraoperativ nachgewiesenen Aszitesmenge von mehr als 500 ml.

### **3.6.1. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 35 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

In 5 % (prim. Ov-Ca ;  $n = 2/40$ ) und 4 % (rez. Ov- Ca;  $n = 1/21$ ) der Serumproben lag die gemessene CA 125-Konzentration unter einem cut- off- Wert von 35 U/ml.

Der Vergleich der Tumormarkerkonzentrationen mit dem histologischen Typ ergab, dass alle Proben bei einem serösen Ovarialkarzinom ( $n = 28$  prim.Ov-Ca;  $n = 19$  rezid. Ovarial-Ca) eine über dem Grenzwert liegende CA 125- Konzentration aufwiesen, während in der Gruppe der sonstigen histopathologischen Typen nur 83% ( $n = 10/12$ ; primäres) und 80 % ( $n = 4/5$ ; rezidiertes Ovarial-Ca) der Proben einen höheren CA 125-Wert aufzeigten.

Diese Verteilung in der Gruppe der Patientinnen mit einem primären Karzinom war in dieser prospektiven Studie signifikant ( $p = 0,029$ ), in der Gruppe der rezidierten Malignome lag dieser Wert mit einem  $p = 0,051$  knapp außerhalb des relevanten Signifikanzbereiches.

Bezugnehmend auf den Differenzierungsgrad des Tumors lagen 94% ( $n = 15/16$ ; Grading 1 + 2) beziehungsweise 95% ( $n = 21/22$ ; Grading 3 + 4) der Proben der Gruppe der primären Malignome über einer CA 125 Konzentration von 35 U/ml.

In der Gruppe der rezidierten Ovarialkarzinome lagen alle Serumproben über dem Cut-Off ( $n = 8/8$ ; Grading 1+2;  $n = 15/15$ ; Grading 3+4;  $p = 0,671$ ).

Die Verteilung der Proben mit dem FIGO ergab in 100% (n=3/3; FIGO I + II) und 94% (n=34/36; FIGO III + IV; p= 0,850) der Fälle mit einem primären Karzinom eine über 35 U/ml liegende CA 125- Konzentration.

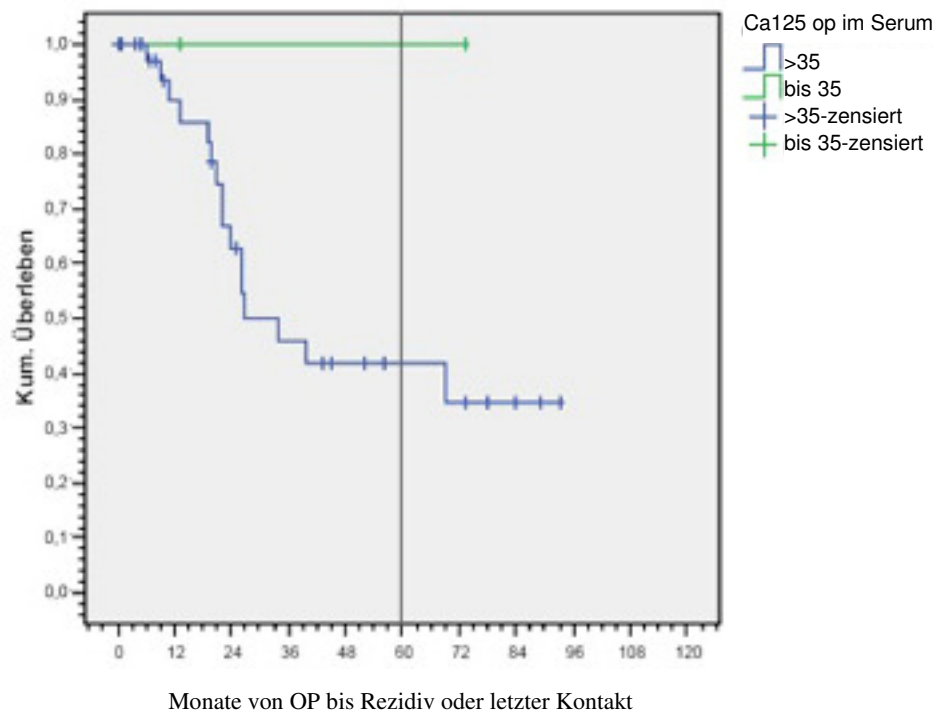
Auch die Verteilung der Proben bezüglich des postoperativen Tumorrestes war in dieser Studie nicht signifikant (p= 0,708; p= 0,302).

**Tabelle 13 Verteilung der Serumproben bezüglich der erzielten Tumorresektion**

	S-CA 125 ≤ 35 U/ml	S-CA 125 > 35 U/ml
<b>prim. Ovarial-Ca p= 0,708</b>		
makrosokop. Tm-frei	50 % (n= 1/ 2)	43 % (n= 16/ 37)
postoperat. Tm-Rest	50 % (n= 1/ 2)	57 % (n= 21/ 37)
<b>rezdiv. Ovarial- Ca p= 0,302</b>		
makrosokop. Tm-frei	100 % (n= 1/ 1)	29 % (n= 6/ 21)
postoperat. Tm-Rest	0 % (n= 0/ 1)	71 % (n= 15/ 21)

**3.6.2. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 35 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der präoperativen CA 125 Konzentration im Serum der Patientinnen ergab, dass in der Gruppe der primären Malignome keine (n = 0/2) der Frauen innerhalb der kommenden 5 Jahre ein Rezidiv entwickelte wenn die Konzentration des Tumormarkers unter dem Cut- Off lag, demgegenüber lag die Rezidivhäufigkeit bei 39 % (n = 15/38; mittlere Zeit bis Rezidiv 34 Monate; 95% KI 31-42 Monate; p= 0,280) wenn das CA 125 den Grenzwert überschritt (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14**      **Rezidivfreies Überleben beim primären Ovarialkarzinom (p = 0,280)**  
**( ≤ 35U/ml n= 0/2; > 35U/ml n= 15/38)**

In der Gruppe der Patientinnen mit einem klinisch gesichertem rezidierten Ovarialkarzinom kam es in 0/1 (CA 125 ≤ 35 U/ml) und 5/20 also 25 % (CA 125 > 35 U/ml) der Fälle zur Progression der Krebserkrankung (p= 0,462).

Das Gesamtüberleben in dieser Patientinnengruppe lag bei 100 % (n = 1/1 wenn CA 125 ≤ 35 U/ml) und 25 % (n = 5/20 wenn CA 125 > 35 U/ml; mittleres Überleben 15 Monate; p = 0,338).

In der Gruppe der primären Ovarialkarzinome lag das 5-jährige Gesamtüberleben bei 50 % (n = 1/2 wenn CA 125 ≤ 35 U/ml; mittleres Überleben 13 Monate; 95% KI 1-84 Monate) beziehungsweise 39% (n = 15/38 wenn CA 125 > 35 U/ml; mittleres Überleben 43 Monate; 95% KI 35-58 Monate), war aber aufgrund der fehlenden ausgeglichenen Probenanzahl nicht signifikant (p= 0,660).

### **3.6.3. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 65 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

Mit einem gewählten Cut- off- Level von 65 U/ml wiesen nur 10 %; n= 4/40 (primäres Ovarialkarzinom) beziehungsweise 9,5 %; n= 2/21 (rezidiertes Ovarial-Ca) der Serumproben geringere Werte auf.



In Bezug auf die Verteilung der Proben zum histologischen Typ des Tumors zeigte sich, dass in der Gruppe der primären Malignome des Ovars vom serösen Typ alle Proben über dem Cut-off- Wert lagen, bei sonstigen histologischen Typen lagen 9 von 12 (75%) der gemessenen Konzentrationen darüber. Diese Verteilung ergab in dieser Studie eine Signifikanz von 0,022.

In der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten serösen Ovarialkarzinom wurden in 18 von 19 Fällen (95%) und bei den sonstigen Typen des Karzinoms in 4 von 5 (80%) der Proben eine höhere Konzentration des Tumormarkers gemessen.

In Bezug auf den Differenzierungsgrad des Tumors ergab in 15 von 16 (94%; Grading 1 oder 2) und 20 von 22 (91%; Grading 3 oder 4;  $p= 0,380$ ) der Serumproben von Frauen mit einem primären Malignom des Ovars höhere Werte.

In der Gruppe der rezidierten Karzinome wurden in 8 von 8 (Grading 1 oder 2) und 14 von 15 (93%; Grading 3 oder 4;  $p= 0,652$ ) der Serumproben höhere Konzentrationen gemessen.

Bei den Frauen mit einem klinisch diagnostizierten primären Ovarialkarzinom und einem FIGO von I oder II lagen alle der 3 Serumproben über dem Cut- Off von 65 U/ml, mit einem FIGO von III oder IV ergab in 33 von 36 Fällen (92%;  $p= 0,781$ ) eine höhere Serumkonzentration des CA 125.

Die Verteilung der Serumproben im Zusammenhang mit dem postoperativen Tumorrest ergab folgende Verteilung ( $p= 0,475$ ;  $p= 0,678$ ).

**Tabelle 14 Verteilung der Serumproben bezüglich der erzielten Tumorresektion**

	S-CA 125 ≤ 65 U/ml	S-CA 125 > 65 U/ml
<b>prim. Ovarial-Ca p= 0,475</b>		
makroskop. Tm-frei	33 % (n= 1/ 3)	44 % (n= 16/ 36)
postoperat. Tm-Rest	67 % (n= 2/ 3)	56 % (n= 20/ 36)
<b>rezdiv. Ovarial- Ca p= 0,678</b>		
makroskop. Tm-frei	50 % (n= 1/ 2)	30 % (n= 6/ 20)
postoperat. Tm-Rest	50 % (n= 1/ 2)	70 % (n= 14/ 20)

#### **3.6.4. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 65 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

In der Gruppe der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Frauen, zeigte sich keine signifikante Korrelation der Serumkonzentrationen des CA 125 bei einem Cut- off- Wert von 65 U/ml mit dem progressionsfreien sowie dem Gesamtüberleben.

So entwickelten 25 % der Frauen mit einer präoperativen CA 125-Konzentration von  $\leq 65$  U/ml (n = 1 /4; mittlere Zeit bis Rezidiv 27 Monate; 95% KI 18-82 Monate) und 39 % der Frauen (n = 14/36; mittlere Zeit bis Rezidiv 34 Monate; 95% KI 37-64 Monate) mit Tumormarkerkonzentrationen über dem Grenzwert innerhalb der nächsten 5 Jahre ein Rezidiv (p= 0,557).

Auch das Gesamtüberleben ergab mit 50 % (CA 125  $\leq 65$  U/ml; mittleres Überleben 13 Monate; 95% KI 10-89 Monate; n = 2/4) beziehungsweise 39 % (CA 125  $> 65$  U/ml; mittleres Überleben 43 Monate; 95% KI 34-58 Monate; p= 0,554) ähnliche Ergebnisse.

In der Patientinnengruppe der rezidierten Ovarialkarzinome entwickelten 50 % der Frauen (n = 1/ 2; mittlere Zeit bis Rezidiv 17 Monate ; 95 % KI Intervall 14-32 Monate) mit einer intraoperativen Tumormarkerkonzentration unter dem Cut- Off und 21 % der Frauen (n = 4/19; mittlere Zeit bis Rezidiv 15 Monate ; 95 % KI 44- 93 Monate) mit über dem Grenzwert liegenden CA 125 Werten innerhalb von 5 Jahren ein erneutes Rezidiv beziehungsweise eine Progression der Krebserkrankung (p= 0,900).

Auch das Gesamtüberleben ergab in beiden Gruppen mit 50 % (CA 125  $\leq 65$  U/ml; mittleres Überleben 31 Monate; 95% KI 31-31 Monate) und 26 % (CA 125  $> 65$  U/ml; mittleres Überleben 15 Monate; 95% KI 15-51 Monate, n= 5 /19) keine signifikanten Unterschiede (p= 0,455).

#### **3.6.5. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

Mit einem gewählten Cut- off- Level von 500 U/ml konnte in jeweils 48 % (n=19/40 prim. Ov-Ca; n=10/ 21 rez. Ov-Ca) der Proben eine geringere Konzentration des CA 125 gemessen werden.

In der Gruppe der Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom vom serösen Typ ergab in 61% (n=17/28) und in 33% (n= 4/12; p= 0,107) der Serumproben der sonstigen Typen eine

höhere Konzentration. In der Gruppe der rezidierten Karzinome wurde in 63% (n=12/19; serös) und 20% (n=1/5; sonstige; p= 0,112) der Proben eine über dem Cut- Off liegende Konzentration gemessen.

In Korrelation mit dem Differenzierungsgrad des Malignoms lagen 8 von 16 (50 %; Grading 1 oder 2) beziehungsweise 13 von 22 (59%; Grading 3 oder 4; p= 0,410) in der Gruppe der primären und 5 von 8 (63%; Grading 1 oder 2) beziehungsweise 8 von 15 (53%; Grading 3 oder 4; p= 0,510) der Serumproben in der Gruppe der rezidierten Karzinome des Ovars über dem Grenzwert von 500 U/ml.

Zwei der 3 (67%; FIGO I oder II) und 19 der 36 (53%; FIGO III oder IV) Serumproben der Frauen mit einem primären Malignom des Ovars ergaben über dem Cut-off- Level liegende Werte (p= 0,559).

Die Verteilung der Proben in Bezug zum postoperativen Tumorrest ergab folgende Verteilung (p= 0,379; p= 0,065).

**Tabelle 15 Verteilung der Serumproben bezüglich der erzielten Tumorresektion**

	S-CA 125 ≤ 500 U/ml	S-CA 125 > 500 U/ml
<b>prim. Ovarial-Ca p= 0,379</b>		
makrosokop. Tm-frei	33 % (n= 6/ 18)	52 % (n= 11/ 21)
postoperat. Tm-Rest	66 % (n= 12/ 18)	48 % (n= 10/ 21)
<b>rezdiv. Ovarial- Ca p= 0,065</b>		
makrosokop. Tm-frei	50 % (n= 6/ 12)	10 % (n= 1/ 10)
postoperat. Tm-Rest	50 % (n= 6/ 12)	90 % (n= 9/ 10)

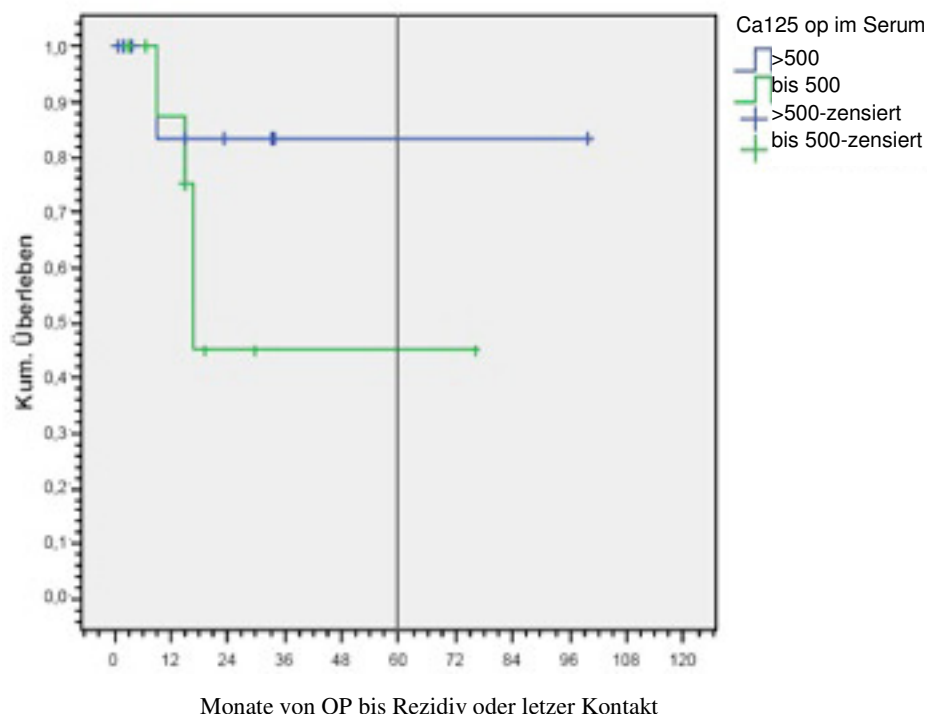
**3.6.6. CA 125 im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

Innerhalb der Kontrollgruppe der Frauen mit einem diagnostizierten primären Ovarialkarzinom kam es bei 42 % (n = 8/19, CA 125 ≤ 500 U/ml; mittlere Zeit bis Rezidiv 22 Monate; 95% KI 26-53 Monate) und 33 % (n = 7/21, CA 125 > 500 U/ml; mittlere Zeit bis Rezidiv 20 Monate;

95% KI 40-77 Monate;  $p = 0,324$ ) der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren zu einer Progression des Malignoms.

Bei den Frauen mit einem klinisch diagnostizierten rezidierten Ovarialkarzinom und einer Serumkonzentration des CA 125 von weniger als 500 U/ml entwickelten 40 % ( $n = 4/10$ ; mittlere Zeit bis Rezidiv 30 Monate; 95% KI 19-64 Monate;  $p = 0,273$ ; siehe Abbildung 15) der Patientinnen ein Rezidiv.

Ergab die Messung des Tumormarkers eine höhere Konzentration fiel die Rezidivrate in den ersten 5 Jahren auf 9 % ( $n = 1/11$ ; mittlere Zeit bis Rezidiv 34 Monate; 95% KI 57-112 Monate;  $p = 0,273$ ). Auch dieses Ergebnis zeigte keine statistische Signifikanz.



**Abbildung 15 Progressionsfreies Überleben beim rezidierten Ovarialkarzinom**  
(  $p = 0,273$ ;  $\leq 500\text{U/ml } n = 4/10$ ;  $> 500\text{U/ml } n = 1/11$ )

Das Gesamtüberleben in der Gruppe der primären Ovariellen Malignome dagegen ergab mit 37 % ( $n = 7/19$ ; mittleres Überleben 43 Monate; 95% KI 28-58 Monate) und 43 % ( $n = 9/21$ ; mittleres Überleben 52 Monate; 95% KI 34-66 Monate;  $p = 0,528$ ) annähernd gleiche Ergebnisse unabhängig von der Serumkonzentration des Tumormarkers.

Bei Patientinnen mit klinisch gesichertem rezidierten Ovarialkarzinom lag das 5 Jahres-Überleben bei 33 % ( $n = 3/10$ ; mittleres Überleben 19 Monate; 95% KI 15-49 Monate;  $p = 0,572$ )

wenn die Serumkonzentration unter dem Grenzwert lag, ergab die CA 125 Konzentration erhöhte Werte lag das Überleben bei 27 % (n = 3/11; mittleres Überleben 9 Monate; 95% KI 8-55 Monate; p= 0,572). Auch diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

### **3.7. Asziteskonzentrationen des CA 125 in Relation zu klassischen Tumormerkmalen**

Der Median für die Konzentration des CA 125 im Aszites in der Gruppe der primären Karzinome lag mit 5457,85 U/ml deutlich unter dem Wert von 7738,90 U/ml bei einem Rezidiv (p= 0,525).

Sowohl in der Korrelation mit dem Alter der Frauen bei Erstdiagnose (p= 0,690) als auch mit dem Differenzierungsgrad des Tumors (p= 0,673) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der CA 125 Werte im Aszites (≤ 50 Jahre Range 1205-35429 U/ml Median= 7701 U/ml; >50 Jahre Range 323-57474 U/ml Median= 689 U/ml; Grading 1/2 Range 323-54700 U/ml Median= 4501 U/ml ; Grading 3/4 Range 347-57474 U/ml Median= 7030U/ml).

Jedoch besteht ein Zusammenhang zwischen der Tumormarkerkonzentration im Aszites mit dem FIGO bei Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom. Dieser Unterschied ist signifikant (p = 0,013). So ergab die mediane Konzentration bei Karzinomen mit einem FIGO I oder II 1304 U/ml (Range 375-1587 U/ml), gegenüber einem wesentlich höheren Median der Asziteskonzentration von 7229 U/ml (Range 323-57474 U/ml) bei Tumoren mit einem FIGO III oder IV.

Auch in Korrelation mit der Aszitesmenge zeigten sich ähnliche, jedoch ebenfalls nicht signifikante Verteilungen ( Median = 4573 U/ml bei ≤ 500 ml, Median = 7030 U/ml bei > 500 ml Aszites; p= 0,318).

#### **3.7.1. CA 125 im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

Insgesamt wurde in jeweils 7,7 % (n=4/53; prim. Ovarial-Ca; n=2/26; rez. Ovarial-Ca) der Aszitesproben eine geringere Konzentration des CA 125 als 500 U/ml gemessen.

In der Gruppe der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Frauen ergab in 97%

(n=36/37; seröser histologischer Typ) und 81 % (n=13/16; sonstige; p= 0,077) eine höhere Konzentration des Tumormarkers als 500 U/ml.

In der Gruppe der Patientinnen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom wurde in 26 von 27 (96%; seröser Typ) und 3 von 5 (60%; sonstige) ein höherer Wert des CA 125 im Aszites gemessen. Diese Verteilung lag knapp über dem Signifikanzniveau (p = 0,056).

Die Verteilung der Proben in Bezug auf das Grading erfolgte in beiden Patientinnengruppen annähernd gleich. So lag die CA 125 Konzentration in 90% (n=19/21; Grading 1 oder 2) beziehungsweise 93% (n=28/30; Grading 3 oder 4; p= 0,549) in der Gruppe der primären und 89% (n=8/9; Grading 1 oder 2) beziehungsweise 95% (n=19/20; Grading 3 oder 4; p= 0,532) der Aszitesproben in der Gruppe der rezidierten Karzinome über dem Grenzwert von 500 U/ml. In 75% (n=3/4; FIGO I oder II) und 94% (n=45/48; FIGO III oder IV; p= 0,281) der Serumproben zeigten sich höhere Asziteskonzentrationen des Tumormarkers.

Die Verteilung der Proben in Bezug zum postoperativen Tumorrest ergab folgende Verteilung (p= 0,852; p= 0,150).

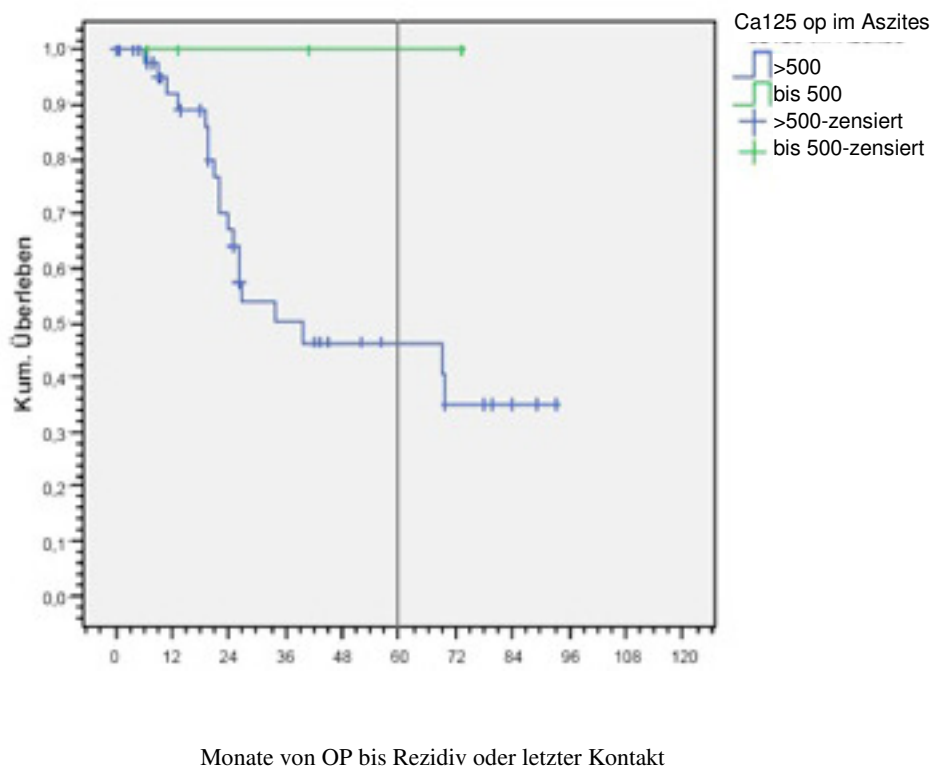
**Tabelle 16 Verteilung der Aszitesproben bezüglich der erzielten Tumorresektion**

	A-CA 125 ≤ 500 U/ml	A-CA 125 > 500 U/ml
<b>prim. Ovarial-Ca p= 0,852</b>		
makrosokop. Tm-frei	25 % (n= 1/ 4)	37 % (n= 18/48)
postoperat. Tm-Rest	75 % (n= 3/ 4)	63 % (n= 30/ 48)
<b>rezdiv. Ovarial- Ca p= 0,150</b>		
makrosokop. Tm-frei	67 % (n= 2/ 3)	25 % (n= 6/ 24)
postoperat. Tm-Rest	33 % (n= 1/ 3)	75 % (n= 18/ 24)

**3.7.2. CA 125 im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

In der Gruppe der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Frauen mit intraoperativen Asziteskonzentrationen des CA 125 von weniger als 500 U/ml wurde bei keiner der Frauen in den 5 folgenden Jahren ein Rezidiv diagnostiziert, 25 % (n = 1/4 ; mittleres Überleben 13 Monate; 95% KI 7-59 Monate; p= 0,552) der Patientinnen überlebten diese Zeit.

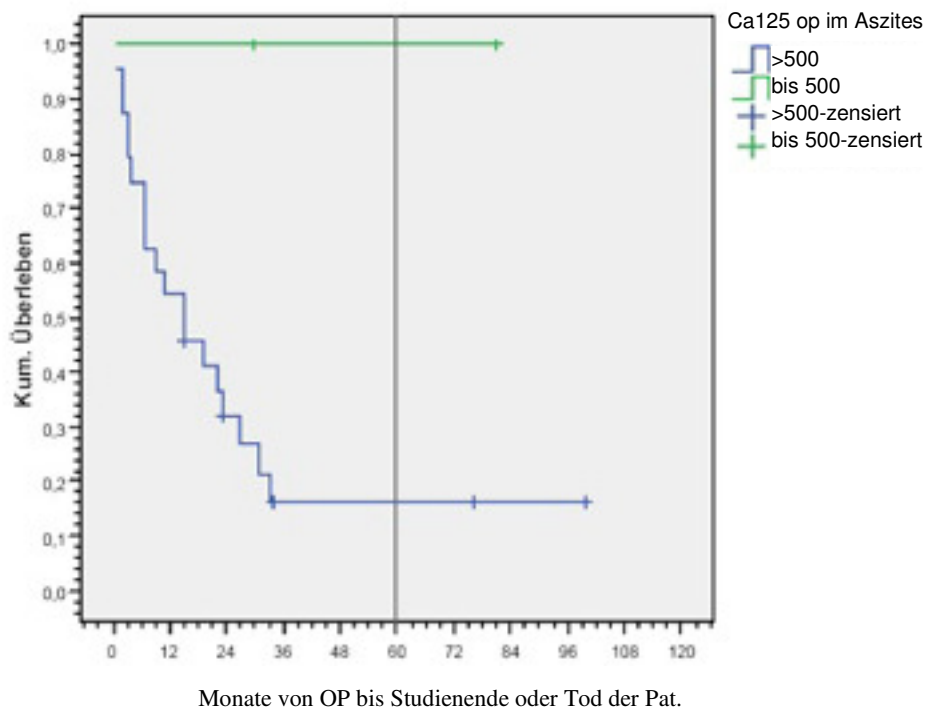
Bei über dem Grenzwert gemessenen Asziteskonzentrationen lag das 5-Jahres-Überleben bei 42 % (n = 20/48; mittleres Überleben 43 Monate; 95% KI 39-60 Monate; p= 0,552), 56 % der Frauen zeigten in diesem Zeitraum eine Progression der Krebserkrankung (n = 27/48; mittlere Zeit bis Rezidiv 40 Monate; p= 0,167; siehe Abbildung 16).



**Abbildung 16 Progressionsfreies Überleben beim primären Ovarialkarzinom ( p = 0,167) ( $\leq 500\text{U/ml}$  n= 0/4;  $> 500\text{U/ml}$  n= 27/48)**

Innerhalb der Kontrollgruppe der Patientinnen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom und unter dem Cut- Off gemessenen Asziteskonzentrationen entwickelte keine der 3 Frauen ein Rezidiv und Keine starb in den folgenden 5 Jahren.

Ergab die Asziteskonzentration erhöhte Werte des CA 125 kam es in 17 % (n = 4/24; p= 0,424) der Fälle zur Progression, das Gesamtüberleben fiel von 100 % auf 21 % (n = 5/24; mittleres Überleben 15 Monate; p= 0,083) (siehe Abbildung 17).

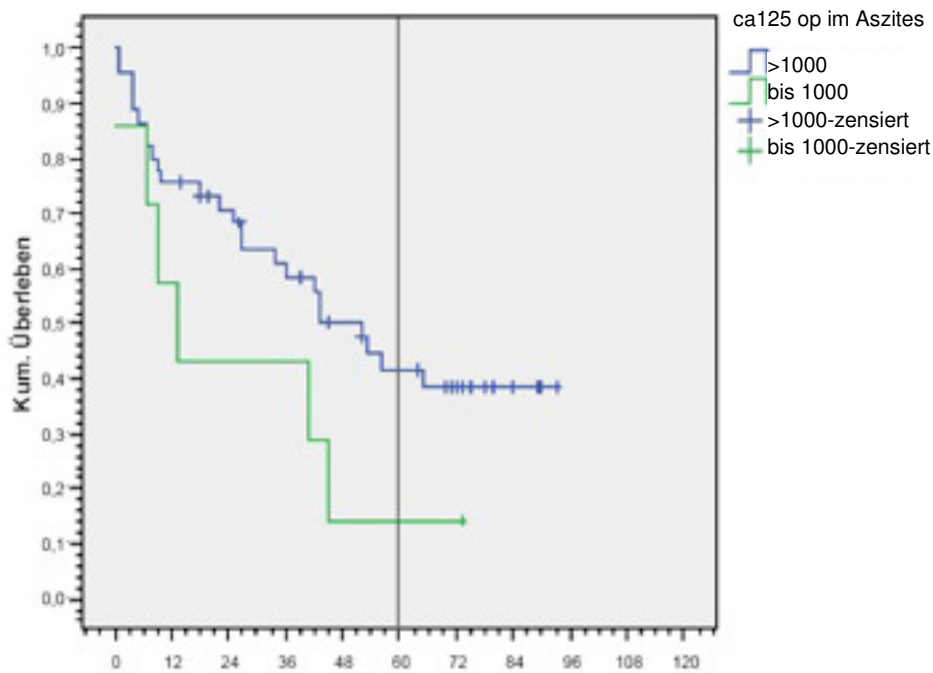


**Abbildung 17 Gesamtüberleben beim rezidierten Ovarial-Ca**  
**( $p = 0,083$ ) ( $\leq 500$ U/ml  $n = 3/3$ ;  $> 500$  U/ml  $n = 5/24$ )**

### **3.7.3. CA 125 im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 1000 U/ml in Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben**

Bei einem getesteten Cut- Off- Wert von 1000 U/ml ergaben in der Gruppe der primären Ovarialkarzinome 7 von 52 Proben (13 %) und in der Gruppe der rezidierten Ovarialkarzinome 5 von 26 Proben (19%) eine unter dem Grenzwert gemessene Tumormarkerkonzentration. In der Gruppe der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Frauen lag das 5 Jahres Gesamtüberleben bei 14 % ( $n = 1/7$ ; mittleres Überleben 13 Monate ; 95 % KI 8-45 Monate) wenn die Tumormarkerkonzentration unter 1000 U/ml lag und stieg auf 44 % ( $n = 20/45$ ; mittleres Überleben 52 Monate; 95 % KI 41-62 Monate;  $p = 0,102$ ) wenn das CA 125 eine über 1000 U/ml gemessene Asziteskonzentration ergab (Siehe Abbildung 18).





Monate von OP bis Studienende oer Tod der Pat.

**Abbildung 18 Gesamtüberleben beim primären Ovarialkarzinom**  
**( $p = 0,102$ ) ( $\leq 1000$  U/ml  $n = 1/7$ ;  $> 1000$  U/ml  $n = 20/45$ )**

In der Gruppe der primären Ovarialkarzinome entwickelten 14 % der Frauen ( $n = 1/7$ ; mittlere Zeit bis Rezidiv 22 Monate; 95 % KI 28-83 Monate) innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv bei einer CA 125 Konzentration von unter 1000 U/ml.

Wurde eine über dem Grenzwert liegende Tumormarkerkonzentration im Aszites gemessen, so wurde innerhalb von 5 Jahren in 36 % der Fälle ( $n = 16/45$ ; mittlere Zeit bis Rezidiv 40 Monate; 95 % KI 41-65 Monate;  $p = 0,426$ ) ein Rezidiv diagnostiziert.

In der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen lag das 5- Jahres-Überleben bei 40 % ( $n = 2/5$ ; mittleres Überleben 11 Monate ; 95 % KI 4 – 68 Monate bei CA 125 im Aszites unter 1000 U/ml) bzw. fiel auf 24 % ( $n = 5/ 21$ ; mittleres Überleben 19 Monate; 95 % KI 14 –46 Monate; bei CA125 im Aszites über 1000 U/ml;  $p = 0,752$ ).

Lag die Konzentration des Tumormarkers unter dem getesteten Grenzwert so entwickelten 20 % der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren ein erneutes Rezidiv ( $n = 1/5$  ; 95 % KI 18- 95 Monate), wurde eine über dem Grenzwert liegende Asziteskonzentration gemessen, so entwickelten 14 % ein erneutes Rezidiv ( $n = 3/21$ ; 95 KI 60- 100 Monate;  $p = 0,633$ ) .

### **3.8. Zusammenfassender Überblick aller Ergebnisse**

In der Gruppe der primären Malignome des Ovars ist der postoperative Tumorrest mit der Unterteilung makroskopisch tumorfrei,  $\leq 2$  cm und  $> 2$  cm als signifikanter Prognosefaktor für das 5- Jahresüberleben ( $p= 0,02$ ) bzw. die Rezidivwahrscheinlichkeit ( $p= 0,037$ ) in diesem Zeitraum zu werten.

In der Gruppe der Frauen mit einem klinisch gesicherten rezidivierten Ovarialkarzinom zeigt er lediglich bezüglich des 5- Jahresüberlebens signifikante Ergebnisse ( $p= 0,021$ ).

Das Volumen des Aszites zeigt ebenfalls signifikante Ergebnisse in dem Kollektiv der primären Ovarialkarzinompatientinnen, hier hängt das 5 jährige Gesamtüberleben signifikant von dem intraabdominalen Volumen des Aszites zum Zeitpunkt der Erstoperation ab ( $p= 0,021$ ), für die an einem rezidivierten Malignom des Ovars erkrankten Frauen, konnten wir diese Ergebnisse nicht bestätigen.

In unseren Ergebnissen zeigte sich ebenso, dass ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen der Aszitesmenge und der Serumkonzentration des CA 125 ( $p= 0,018$ ) bzw. des CASA ( $p= 0,004$ ) bei Frauen mit einem primären oder rezidivierten Ovarialkarzinom existiert.

Hinsichtlich der Serumkonzentration beider Tumormarker zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen des Ovars zeigten sich die besten Ergebnisse mit einem Grenzwert von 8 U/ml für das CASA (100 %) bzw. 500 U/ml für das CA 125 (95% ).

Als Marker für das Aufzeigen eines Ovarialkarzinoms ist das CA 125 in unserer Studie dem CASA deutlich überlegen. Die höchste Sensitivität (95 %) kommt mit einem geringen Grenzwert von 35 U/ml im Serum für das CA 125 erreicht werden.

In der Gruppe der Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom sind die sensitivsten prognostischen Parameter für das 5-Jahresüberleben:

die Konzentration des CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 35 U/ml ( $p= 0,182$ ),

die Konzentration des CASA im Aszites mit einem Cut- Off-Wert von 65 U/ml ( $p= 0,030$ ),

sowie die Höhe des CA 125 im Aszites mit einem Grenzwert von 1000 U/ml ( $p= 0,102$ ).

Die Konzentration des CA 125 im Serum ergab keine im Signifikanzbereich liegenden Ergebnisse bezüglich der prognostischen Aussagefähigkeit zum Überleben.

Bezüglich des Risikos innerhalb der ab Diagnosestellung folgenden 5 Jahre an einem Rezidiv zu erkranken, waren der sensitivste Grenzwert: die Konzentration des CASA im Serum mit einem Cut-Off-Wert von 4 U/ml ( $p= 0,072$ ), auch hier zeigten sich uneinheitliche Ergebnisse für den Tumormarker CA 125.

In der Gruppe der Frauen mit einem gesicherten rezidierten Malignom des Ovars gelten in unserer Studie als Prognosefaktor für das 5-Jahresüberleben:

die Konzentration des CASA im Serum mit einem Cut-Off- Wert von 35 U/ml ( $p= 0,069$ ), die Höhe des CASA im Aszites mit einem Grenzwert von 35 U/ml ( $p= 0,024$ ), sowie die Höhe des CA 125 im Aszites mit einem Cut-Off-Wert von 500 U/ml ( $p= 0,083$ ).

Auch hier zeigten sich keine im Signifikanzniveau liegenden Ergebnisse für die Konzentration des CA 125 im Serum.

Bezüglich der prognostischen Wertigkeit in dieser Patientinnengruppe eine erneute Progression der Erkrankung in den folgenden 5 Jahren vorherzusagen, lagen die sensitivsten Ergebnisse im Bereich der Konzentration des CASA im Serum mit einem Grenzwert von 65 U/ml ( $p= 0,019$ ).

In univariater Betrachtung konnten wir das Tumorstadium sowie den Differenzierungsgrad nicht als Prognosefaktor belegen. In der Gruppe der primären Ovarialkarzinompatientinnen zeigte die Aszitesmenge sowie der postoperative Tumorrest prognostische Relevanz bezüglich des Überlebens. Hier konnten wir ebenso den Tumorrest als Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben bestätigen.

In der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten Malignom des Ovars zeigte der postoperative Tumorrest prognostische Relevanz bezüglich des Gesamtüberlebens.

In der durchgeführten Multivarianzanalyse konnten wir dem FIGO, dem Grading sowie der Menge des Aszites keine prognostisch signifikante Bedeutung zuschreiben.

Hier konnten wir den postoperativen Tumorrest als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bestätigen.

Das CASA konnten wir sowohl mit dem Grenzwert von 35 als auch 65 U/ml im Aszites als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben sowohl für das primäre als auch rezidierte Ovarialkarzinom belegen.

**Tabelle 17 Prognostische Wertigkeit bezüglich des 5-Jahres-Überlebens getesteter Grenzwerte anhand des Signifikanzbereiches**

<b>Tumormarker</b>	<b>Cut-off-Wert</b>	<b>5-JÜR prim. Ov-Ca</b>	<b>5-JÜR rez. Ov-Ca</b>
<b>Serum CASA</b>	<b>4 U/ml</b>	$\leq 47 \%$ 95%KI 36- 67 Monate $> 36 \%$ 95%KI 30- 59 Monate p= 0,637	$\leq 40 \%$ 95%KI 21-73 Monate $> 20 \%$ 95%KI 6- 22 Monate p= 0,151
	<b>8 U/ml</b>	$\leq 40 \%$ 95%KI 33-62 Monate $> 40 \%$ 95%KI 30- 64 Monate p= 0,955	$\leq 40 \%$ 95%KI 21 73 Monate $> 20 \%$ 95%KI 6-22 Monate p= 0,151
	<b>35 U/ml</b>	$\leq 38 \%$ 95%KI 39- 63 Monate $> 27 \%$ 95%KI 14- 57 Monate p= 0,182	$\leq 40 \%$ 95%KI 22-67 Monate $> 25 \%$ 95%KI 6-22 Monate p= 0,069
	<b>65 U/ml</b>	$\leq 33 \%$ 95% KI 36- 58 Monate $> 43 \%$ 95% KI 18- 77 Monate p= 0,981	$\leq 33 \%$ 95% KI 19- 58 Monate $> 0 \%$ 95% KI 5- 13 Monate p= 0,255
<b>Aszites CASA</b>	<b>4 U/ml</b>	$\leq 67 \%$ 95%KI 27-88 Monate $> 61 \%$ 95%KI 36-57 Monate p= 0,452	$\leq 60 \%$ 95%KI 28- 82 Monate $> 20 \%$ 95%KI 9-40 Monate p= 0,072
	<b>8 U/ml</b>	$\leq 56 \%$ 95%KI 27-75 Monate $> 60 \%$ 95%KI 59-77 Monate	$\leq 60 \%$ 95%KI 28- 82 Monate $> 20 \%$ 95%KI 9-40 Monate

		p= 0,797	p= 0,072
	<b>35 U/ml</b>	<p>≤ 48 %</p> <p>95% KI 39- 66 Monate</p> <p>&gt; 30 %</p> <p>95% KI 29- 59 Monate</p> <p>p= 0,271</p>	<p>≤ 56 %</p> <p>95%KI 25-72 Monate</p> <p>&gt; 6 %</p> <p>95%KI 5-32 Monate</p> <p>p = 0,024</p>
	<b>65 U/ml</b>	<p>≤ 49 %</p> <p>95%KI 42-65 Monate</p> <p>&gt; 20 %</p> <p>95%KI 5-48 Monate</p> <p>p= 0,030</p>	<p>≤ 35 %</p> <p>95% KI 18- 55 Monate</p> <p>&gt; 13 %</p> <p>95% KI 1- 43 Monate</p> <p>p= 0,197</p>
<b>Serum CA 125</b>	<b>35 U/ml</b>	<p>≤ 50 %</p> <p>95%KI 1-84 Monate</p> <p>&gt; 39 %</p> <p>95%KI 33-58 Monate</p> <p>p = 0,660</p>	<p>≤ 100 %</p> <p>&gt; 25 %</p> <p>95% KI 15- 33 Monate</p> <p>p = 0,338</p>
	<b>65 U/ml</b>	<p>≤ 50 %</p> <p>95%KI 10-89 Monate</p> <p>&gt; 39 %</p> <p>95%KI 34-58 Monate</p> <p>p = 0,660</p>	<p>≤ 50 %</p> <p>95%KI 31-31 Monate</p> <p>&gt; 26 %</p> <p>95%KI 15-51 Monate</p> <p>p = 0,455</p>
	<b>500 U/ml</b>	<p>≤ 37 %</p> <p>95%KI 28-58 Monate</p> <p>&gt; 43 %</p> <p>95%KI 34-66 Monate</p> <p>p = 0,528</p>	<p>≤ 33 %</p> <p>95%KI 15-49 Monate</p> <p>&gt; 27 %</p> <p>95KI% 8-55 Monate</p> <p>p = 0,572</p>
<b>Aszites CA 125</b>	<b>500 U/ml</b>	<p>≤ 25 %</p> <p>95%KI 7-59 Monate</p> <p>&gt; 42 %</p> <p>95%KI 39-60 Monate</p> <p>p = 0,552</p>	<p>≤ 100 %</p> <p>&gt; 21 %</p> <p>p = 0,083</p>
	<b>1000 U/ml</b>	<p>≤ 14 %</p> <p>95%KI 8-45 Monate</p>	<p>≤ 40 %</p> <p>95%KI 4-68 Monate</p>

		> 44 % 95%KI 41-62 Monate p = 0,102	> 24 % 95%KI 14-46 Monate p = 0,752
--	--	---	---

**Tabelle 18 Prognostische Wertigkeit bezüglich des Progressionsfreien Überlebens getesteter Grenzwerte anhand des Signifikanzbereiches**

<b>Tumormarker</b>	<b>Cut-off-Wert</b>	<b>Rezidiventwicklung prim. Ov-Ca</b>	<b>Rezidiventwicklung rez. Ov-Ca</b>
<b>Serum CASA</b>	<b>4 U/ml</b>	≤ 80 % 95%KI 25-52 Monate > 32 % 95%KI 39-75 Monate p= 0,276	≤ 30 % 95%KI 34-95 Monate > 20 % 95%KI 13-34 Monate p= 0,636
	<b>8 U/ml</b>	≤ 50 % 95%KI 26-51 Monate > 30 % 95%KI 40-80 Monate p= 0,172	≤ 33 % 95%KI 34-95 Monate > 20 % 95%KI 13-34 Monate p= 0,639
	<b>35 U/ml</b>	≤ 46 % 95% KI 37- 64 Monate > 57 % 95% KI 22- 78 Monate p= 0,744	≤ 36 % 95% KI 38- 92 Monate > 50 % 95% KI 4- 38 Monate p= 0,622
	<b>65 U/ml</b>	≤ 50 % 95% KI 35- 60 Monate > 40 % 95% KI 30- 95 Monate p= 0,544	≤ 22 % 95%KI 43-93 Monate > 50 % 95%KI 9-9 Monate p = 0,019
<b>Aszites CASA</b>	<b>4 U/ml</b>	≤ 33 % 95%KI 20-73 Monate	≤ 20 %

		> 33 % 95%KI 42-6 Monate p= 0,732	> 15 % 95%KI 55- 99 Monate p= 0,866
	<b>8 U/ml</b>	≤ 33 % 95%KI 20-65 Monate > 32 % 95%KI 43-68 Monate p= 0,969	≤ 20 % >15 % 95%KI 55- 99 Monate p= 0,866
	<b>35 U/ml</b>	≤ 43 % 95% KI 38- 67 Monate > 40 % 95% KI 39- 75 Monate p= 0,861	≤ 14 % 95% KI 55- 88 Monate > 33 % 95% KI 42- 98 Monate p= 0,297
	<b>65 U/ml</b>	≤ 36 % 95% KI 43- 68 Monate > 45 % 95% KI 23- 73 Monate p= 0,533	≤ 17 % 95% KI 53- 84 Monate > 50 % 95% KI 10- 99 Monate p= 0,136
<b>Serum CA 125</b>	<b>35 U/ml</b>	≤ 0 % > 39 % 95%KI 31-42 Monate p = 0,280	≤ 0 % > 25 % p = 0,462
	<b>65 U/ml</b>	≤ 25 % 95%KI 18-82 Monate > 39 % 95%KI 37-64 Monate p = 0,557	≤ 50 % 95%KI 14-32 Monate > 21 % 95%KI 44-93 Monate p = 0,900
	<b>500 U/ml</b>	≤ 42 % 95%KI 26-53 Monate > 33 % 95%KI 40-77 Monate p = 0,324	≤ 40 % 95%KI 16-64 Monate > 9 % 95%KI 57-112 Monate p= 0,273
<b>Aszites CA 125</b>	<b>500 U/ml</b>	≤ 0 %	≤ 0 %

		> 56 % p = 0,167	> 17 % p = 0,424
	<b>1000 U/ml</b>	≤ 14 % 95%KI 28-83 Monate	≤ 20 % 95%KI 18-95 Monate
		> 36 % 95%KI 41-65 Monate p = 0,426	> 14 % 95%KI 60-100 Monate p = 0,633



## **4. Diskussion**

### **4.1. Bewertung der präoperativen Serumkonzentration des CA 125 und CASA zur Unterscheidung benigner gynäkologischer Erkrankungen und des Ovarialkarzinoms**

Bisherige Studien konnten eine höhere Sensitivität für die Detektion eines malignen Prozesses im Bereich der Ovarien für das CA 125 beobachten, dagegen zeigt das CASA eine höhere Spezifität zur Identifikation benigner Erkrankungen des kleinen Beckens (Sabzehchian et al 1997; Sehouli et al 2004; Sehouli et al 2006).

Unsere Studie zeigt ebenso eine deutliche Überlegenheit des CA 125 zum Auffinden eines malignen Prozesses im Bereich der Ovarien gegenüber dem CASA.

Dabei ist die Sensitivität mit einem Cut-off-Wert von 35 U/ml am höchsten. Die Studie von Sehouli et al konnte mit einem Grenzwert von 35 U/ml eine Sensitivität von 90 % erzielen, in unserer Untersuchung lag die Sensitivität mit diesem Cut-off-Wert bei 95 % (Sehouli et al 2006). Der empfindlichste Grenzwert zum Ausschluss benigner Prozesse im Bereich der Adnexe ist in unserer Studie 8 U/ml für das CASA, das CA 125 ist mit allen drei getesteten Cut-offs hier deutlich unterlegen, auch hier können wir bisherige Publikationen bestätigen (Sabzehchian et al 1997; Sehouli et al 2006).

Unsere Ergebnisse belegen ebenfalls, dass die mediane Serumkonzentrationen beider Tumormarker im Serum bei benignen Erkrankungen signifikant geringer sind als beim Ovarialkarzinom (Sehouli et al 2006).

Während bei Patientinnen mit einem primären Malignom des Ovars die mediane Konzentration des CA 125 bei 542 U/ml liegt, sinkt sie in der Gruppe der Frauen mit benignen Erkrankungen auf 26 U/ml, beim CASA fällt der Unterschied mit 8 U/ml beziehungsweise 2 U/ml nicht so deutlich aus. Diese Zahlen stehen somit in Einklang zu Ergebnissen aus anderen Studien (Sabzehchian et al 1997; Sehouli et al 2004; Sehouli et al 2006).

### **4.2. Prognostische Wertigkeit anerkannter Tumormerkmale als Prognosefaktor**

Als anerkannte Prognosefaktoren für das Überleben beim Ovarialkarzinom konnten sich bis heute nach zahlreichen klinisch-experimentellen Studien das Alter bei Primärdiagnose, das FIGO, der histopathologische Typ und die Größe des postoperativen Resttumors etablieren, während die Bewertung des Gradings sowie des Aszites eher unklar ausfallen (Holschneider et al 2000; Gorke et al 1997; Hoskins et al 1992; Naegele et al 1995).

Eine Studie von Tingulstad et al konnte lediglich die prognostische Wertigkeit des FIGO, der Größe des Resttumors sowie dem Alter bei Diagnosestellung (unter versus über 75 Jahre) belegen, andere anerkannte Prognosefaktoren für das Überleben beim primären Ovarialkarzinom wie das Grading, der histopathologische Typ, die Höhe des präoperativen Ca 125 Levels im Serum korrelierten hier jedoch nicht mit dem 5- Jahres-Überleben (Tingulstad et al 2003).

In unserer Studie zeigte sich, dass bei Frauen von unter 50 Jahren die Serumkonzentration des CA 125 niedriger (Me= 279 U/ml) ist als in der Gruppe der älteren Patientinnen (Me= 647 U/ml). Das Alter korrelierte dennoch nicht signifikant mit dem Überleben. Die Ursache könnte in der Aufteilung der Patientinnen in lediglich 2 Gruppen sein, da vorangegangene Studien meist eine Einteilung der Frauen in drei Gruppen vornahmen ( $\leq 50$  Jahre; 51-75 Jahre;  $> 75$  Jahre; Kommoss et al 1998). Insgesamt aber liegen auch zum Alter widersprüchliche Daten zum prognostischen Stellenwert des Alters vor.

Bis heute haben sich das FIGO und der postoperative Tumorrest als etablierte Prognosefaktoren für das Outcome von Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom durchgesetzt (Holschneider et al 2000). Derzeit wird das 5- Jahres-Überleben bei Patientinnen mit einem Tumorstadium FIGO I oder II mit 56-90 % angegeben, in unserer Studie konnten wir diese Zahlen belegen, beide Gruppen zusammengefasst, lag das Gesamtüberleben in 5 Jahren bei 75 % (Bristow et al 2002). In den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV wird das kumulierte 5- Jahresgesamtüberleben mit 20-45 % beziffert und lag in unserer Studie bei 44 % (Annual FIGO Report 2008).

Dennoch zeigten unserer Daten statistisch keinerlei Signifikanz, dies mag auch darin begründet liegen, dass in unserer Studie lediglich 4 Patientinnen mit einem frühen Tumorstadium I oder II eingeschlossen wurden, die Zahlen belegen jedoch ebenso, welchen Stellenwert eine genaue Klassifizierung des Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einnimmt.

Die Studien von Petri et al oder Osman et al konnten in ihrer univariaten Analyse das FIGO ebenso nicht als signifikanten Prognosefaktor für das Überleben bestätigen (Petri et al 2006,

Osman et al 2008). In unserer Studie erreichten wir sowohl in univariater Betrachtung als auch der Multivarianzanalyse keinerlei statistische Signifikanz.

Für die prognostische Aussagefähigkeit des Differenzierungsgrades des Primärtumors ist die Datenlage derzeit sehr inhomogen, das mag in den unterschiedlichen Einstufungsschemata liegen, das 5-Jahres-Überleben fällt von 70 (Grading 1) auf 19 % (Grading 4) (Holschneider et al 2000). In unserem Patientinnenkollektiv zeigten sich Raten von 36 % (Grading 1 und 2) bzw. 53 % (Grading 3 und 4). Allerdings erreichten diese Ergebnisse wie in der Studie von Holschneider et al, Petri et al oder Osman et al keinerlei statistische Signifikanz.

Die Wertigkeit des postoperativen Tumorrestes als Prognosefaktor für das Outcome von Frauen mit einem Malignom des Ovars konnten wir hingegen eindeutig bestätigen.

Sowohl für das 5-Jahresgesamtüberleben als auch hinsichtlich der Aussage zur Rezidivhäufigkeit erreichten unsere Daten statistische Signifikanz.

Patientinnen bei denen intraoperativ makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden konnte, erreichten ein 5-jähriges Überleben von 65 %, diese Zahl belegt gängige Studien (Kommoss et al 1998; Bristow et al 2002).

Kommoss et al erreichten ein Gesamtüberleben von knapp 33 % bei Frauen mit einem intraoperativen Tumorrest von weniger als 2 cm, in unserer Studie waren 42 % der Frauen nach diesem Nachbeobachtungsintervall noch am Leben, während keine der Frauen mit einem intraoperativ größeren Tumorrest nach 5 Jahren noch am Leben war.

Bristow et al belegten, dass Patientinnen mit maximaler Tumorreduktion von über 75 % ein medianes Überleben von 36,8 Monaten aufwiesen, eine Tumorreduktion im Gesamtkollektiv von weniger als 25 % führte dagegen nur zu einem medianen Überleben von 23 Monaten, hier war jede 10-prozentige Tumorreduktion im Gesamtkollektiv mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 6,3 % verbunden (Bristow et al 2002).

Die Bestätigung des postoperativen Tumorrestes als Prognosefaktor belegt, dass die maximale Tumorentfernung ein Therapieschwerpunkt in der Behandlung des Ovarialkarzinoms ist.

Aszites kann in ca. 22-30 % aller Tumorstadien des Ovarialkarzinoms beobachtet werden (Puls et al 1996) und der Nachweis geht im Allgemeinen mit einer Verschlechterung der Prognose einher, das 5-Jahres-Überleben sinkt von etwa 45 % bei Patientinnen im FIGO Stadium III oder IV ohne Aszites auf 5 % bei Frauen im selben Tumorstadium mit Aszites (Chi et al 2001).

Unsere Ergebnisse bestätigen die Aszitesmenge als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben beim primären Ovarialkarzinom. Das 5-Jahresgesamtüberleben sank signifikant von 83 % auf

33 % wenn das intraoperativ gemessene Volumen des Aszites den Grenzwert von 500 ml überschritt (p= 0,021).

Die multivariate Analyse bezüglich der prognostischen Wertigkeit bisher anerkannter Prognosefaktoren ergab keine signifikante Korrelation des FIGO, der Aszitesmenge sowie des histologischen Typs mit dem Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem gesicherten primären Malignom des Ovars. Allerdings konnten von uns aufgrund der geringen Probandinnenzahl mit einem frühen Tumorstadium wenig unabhängige Variablen definiert werden.

Lediglich der postoperative Tumorrest galt hier wie in einigen Studien vor uns als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben dieser Frauen (p= 0,001; Bristow et al 2002, Lan et al 2008)

### **4.3. Prognostische Wertigkeit des CA 125 im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom**

Seit der Entdeckung des Tumormarkers 1981 beschäftigten sich zahlreiche Studien mit dem Nutzen des CA 125 beim Ovarialkarzinom.

Ebenso oft wurden bisher Studien zum Vergleich der Tumormarkerkonzentrationen beim Ovarialkarzinom im Vergleich zu benignen Erkrankungen publiziert.

Bezugnehmend auf einen Cut- off- Wert von 35 U/ml (CA 125 ) und 4 U/ml (CASA) konnten signifikant höhere Konzentrationen, vor allem des CA 125, im Serum von Patientinnen mit einem ovariellen Malignom diagnostiziert werden (ME= 221 U/ml versus 17,3 U/ml) (Sehouli et al). Die alleinige Bestimmung der präoperativen CASA- Konzentration brachte hier keine Vorteile (ME= 2,2 U/ml versus 0 U/ml) (Sehouli et al).

Auch unsere Studie konnte eine signifikante Differenz zwischen der CA 125 Konzentration im Serum von Ovarialkarzinompatientinnen im Vergleich zu den Serumkonzentrationen des Tumormarkers bei Frauen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen (ME =542 U/ml versus ME = 26 U/ml) belegen.

In der Höhe der Konzentrationen des Tumormarkers CASA wurde dieser Unterschied ebenso deutlich ( ME= 8 U/ml versus 2 U/ml).

Die Studie von Baron-Hay et al konnte aufzeigen, dass die Konzentration des Tumormarkers

CA 125 im Serum bei benignen gynäkologischen Erkrankungen oder gesunden Frauen signifikant geringer ausfällt als bei Patientinnen mit einem klinisch gesicherten primären Ovarialkarzinom (Baron- Hay et al 2004).

Klinisch etabliert hat sich die Bestimmung der CA 125 Konzentration im Serum vor allem während des Follow-ups, sowie Beurteilung der Effizienz einer Chemotherapie.

Die Aussagefähigkeit im Hinblick auf das Outcome wird jedoch bis heute aber kontrovers diskutiert.

Die meisten Studien schließen bisher in ihre Überlebensanalysen die präoperative CA 125 Konzentration nicht mit ein, sondern verwenden häufig die Serumkonzentration des Tumormarkers vor beziehungsweise im Verlauf einer Chemotherapie (Hoskins et al 1992; Curtin et al 1997; Gronlund et al. 2005; Hee Seung Kim et al 2008; Prat et al 2008).

In diversen klinisch-experimentellen Studien zum CA 125 wurde die Korrelation der Höhe der präoperativen Tumormarkerkonzentration im Serum zum histopathologischen Typ, dem Grading und FIGO sowie der Resektabilität des Primärtumors belegt (Chi et al 2000; Cooper et al 2002; Berek et al 2000; Meyer et al 2000).

Hogdall et al beschrieben die Abhängigkeit der Höhe des CA 125-Spiegels im Serum von der Wahrscheinlichkeit einer optimalen chirurgischen Tumorresektion für ein Cut-off-Level von 10 und 35 U/ml, wobei die höchste Sensitivität bei dem Cut-off von 10 U/ml erreicht wurde (Hogdall et al 1996).

Kierkegaard et al belegten die höchste Sensitivität des Serum-CA 125 Levels für das Auffinden eines Resttumors bei einem Grenzwert von 15 U/ml (Kierkegaard et al 1995).

In unserer Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang der Höhe des Tumormarkers mit der Wahrscheinlichkeit einer optimalen Primärresektion des Tumors für den Grenzwert von 35 U/ml belegt werden, wir kamen somit zur gleichen Aussage wie die Studie von Hogdall et al.

Allerdings beschränkte sich dieser Aspekt lediglich auf die Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen (Hogdall et al 1996).

Chi et al hingegen konnten auch beim primären Ovarialkarzinom mit keinem der gängigen Cut-off-Werte der präoperativen CA 125 Konzentration eine sichere Aussage bezüglich der operativen Zytoreduktion treffen (Chi et al 2009).

Zahlreiche Studien aber konnten den Zusammenhang mit dem Grading oder dem histologischen Typ nicht belegen (Cooper et al 2002; Geisler et al 1996; Tingulstad et al 2003; Baron- Hay et al 2004). In unserer Studie konnte ebenso keine signifikante Korrelation der CA 125 Konzentration im Serum mit dem Grading beobachtet werden.

Der Vergleich der Höhe des Serum-CA 125 Spiegels mit dem histopathologischen Typ des Tumors ergab in der Gruppe der Ovarialkarzinome vom serösen Typ eine wesentliche höhere Konzentration (Me = 907 U/ml) als in den anderen Gruppen (Me =184 U/ml – 327 U/ml).

Allerdings zeigte sich, dass die Konzentration des CA 125 unabhängig vom histologischen Typ des Tumors erhöht und über den getesteten Cut-off-Werten liegen kann.

Nur in der Gruppe der muzinösen Ovarialkarzinome wurde in allen Proben ein unter dem Grenzwert von 500 U/ml liegender Wert des Tumormarkers gemessen.

Auch in der Studie von Topalak et al waren die Serumkonzentrationen des CA 125 bei muzinösen Ovarialkarzinomen geringer als bei den sonstigen histologischen Tumorentitäten (Topalak et al 2002).

Wir konnten in dieser Studie außerdem belegen, dass die Höhe des CA 125 im Serum mit der Menge des nachgewiesenen Aszites korreliert. Wurde weniger als 500 ml Aszites nachgewiesen, lag der Median bei 265 U/ml im Gegensatz zu einer Konzentration von 1010 U/ml bei einer größeren Menge freier Bauchflüssigkeit (p= 0,018).

Dieses Ergebnis könnte die bisherigen Vermutungen, nach denen der Tumormarker in den Zellen des Peritonealepithels produziert, in die Peritonealflüssigkeit sezerniert und ins Serum übertritt, untermauern. Somit korreliert zwangsläufig das Level des Tumormarkers im Serum mit der Menge des Aszites.

In vielen Studien wurde bisher lediglich eine Korrelation des Serum- CA 125 Wertes mit dem Vorhandensein von Aszites belegt (Cooper et al 2002).

In unserer Untersuchung konnten wir diese Aussage nun auf die Menge des vorhandenen Aszites spezifizieren. Topalak et al belegten die signifikante Korrelation des Serum- CA 125-Levels mit dem Nachweis von Aszites, so lag bei Ihnen der mediane Wert des Tumormarkers bei 585 U/ml (Ov- Ca mit Aszites) beziehungsweise 38 U/ml (Ov- Ca ohne Aszites) (Topalak et al 2002). Jedoch erschweren die inhomogene Einteilung der Gruppen und die meist retrospektive Bewertung der Aszitesmenge die Einstufung des Aszitesvolumens als Prognosefaktor.

Wir konnten ebenfalls andere Studien bestätigen, die den Einfluss einer Peritonealkarzinose auf die Höhe des Serum- CA 125-Levels belegen (Topalak et al 2002;Bast et al 1983).

Auch unsere Ergebnisse zeigen bis zu zehnmal höhere Tumormarkerkonzentrationen im Serum bei vorhandener peritonealer Ausbreitung des Tumors.

Andere Studien konnten diesen Zusammenhang nicht aufzeigen (Bergmann et al 1987).

Naegele et al und Petri et al belegten die Wertigkeit des CA 125 bei einem Cut-off-Wert von

65 U/ml als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben bei Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovarialkarzinom und dem Tumorstadium FIGO I (Naegele et al 1995; Petri et al 2006).

Cooper et al hingegen konnten die prognostische Wertigkeit des CA 125 im Serum in allen Stadien (FIGO) belegen (Cooper et al 2002). Dort zeigte sich, dass bei Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I oder II geringere Serumkonzentrationen des Tumormarkers nachgewiesen wurden und das Überleben in dieser Gruppe höher war, als bei Frauen mit einem höheren Staging.

In unserer Studie korrelierte die Höhe der Serumkonzentration des CA 125 nicht mit dem FIGO- Staging, das könnte allerdings in der nur 3 Patientinnen umfassenden Gruppe mit einem niedrigen Tumorstadium (FIGO I oder II) liegen. In allen 3 Proben lag die Konzentration über 35 und 65 U/ml und in 2 von 3 Fällen auch über 500 U/ml. Der Median der Serum- CA 125 Konzentration lag hier bei 542 U/ml im Vergleich zu 565 U/ml in der Gruppe der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome, es zeigte sich somit kein deutlicher Unterschied und auch kein signifikant besseres Überleben bei höheren Serumkonzentrationen des Tumormarkers.

Kierkegaard et al und Hogdal et al konnten dem CA 125 prognostische Relevanz im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom bei einem Serum-Cut-off-Wert von 35 U/ml belegen (Kierkegaard et al 1995; Hogdall et al 1996). Sowohl in der Studie von Prat et al als auch Hee Seung Kim et al konnte der Tumormarker CA 125 im Serum als Prognosefaktor für das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben beim primären Ovarialkarzinom bestätigt werden. Allerdings bewerteten auch diese Studien die Konzentration des CA 125 im Serum nach erfolgter Primäroperation und First-line-Chemotherapie (Taxan/Carboplatin) (Prat et al 2008; Hee Seung Kim et al 2008).

Unsere Studie zeigte ebenso einen deutlichen Abfall des Gesamtüberlebens und eine erhöhte Rezidivrate sowohl in der Gruppe der primären als auch rezidierten Ovarialkarzinompatientinnen wenn das CA 125 im Serum den Cut-off-Wert von 35 U/ml überschritt, dennoch erreichte keiner der getesteten Grenzwerte eine statistische Signifikanz. Insgesamt konnte in unserer Studie keine signifikante Korrelation der präoperativen Serum- CA 125 Konzentration mit dem Gesamtüberleben bei an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen bei allen drei Cut- off- Werten von 35, 65 beziehungsweise 500 U/ml nachgewiesen werden.

Es zeigte sich kein Zusammenhang des Überlebens mit dem FIGO, Grading, Histotyp oder auch der Art der Metastasierung (pelvin oder extrapelvin) bei allen drei getesteten Grenzwerten.

Die prognostische Relevanz der Serum- CA 125-Konzentration im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem rezidivierten Ovarialkarzinom, zeigte die höchste Aussagefähigkeit bei einem Grenzwert von 35 U/ml.

In der Gruppe der Frauen mit einem rezidivierten Ovarialkarzinom und einer Serum- CA 125 Konzentration von weniger als 35 U/ml und auch 65 U/ml war das Überleben von längerer Dauer als bei Frauen mit höheren Serum-CA 125 Werten. Diese Ergebnisse zeigten jedoch ebenso keine statistische Signifikanz. Auch die Studie von Gronlund et al konnte keine prognostische Wertigkeit des Serum- CA 125 – Levels mit einem Cut-off-Wert von 35 U/ml oder 65 U/ml für das Gesamtüberleben der Frauen mit einem rezidivierten Malignom des Ovars belegen (Gronlund et al 2005). Allerdings erfolgte hier die Auswertung anhand der Serumproben vor einer Second- line- Chemotherapie. Petri et al konnten in ihrer Studie das CA 125 im Serum mit einem Grenzwert von 65 U/ml als Prognosefaktor für das Überleben von Patientinnen mit einem frühen Malignom des Ovars bestätigen (Petri et al 2006).

Bezugnehmend auf unser Patientinnenkollektiv mit überwiegend fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zeigten sich bei diesem Cut- off-Wert die deutlichsten Unterschiede bezüglich des 5-Jahres-Überlebens bei Frauen mit einem rezidivierten Ovarialkarzinom. Hier halbierte sich das Gesamtüberleben wenn die Konzentration des Tumormarkers im Serum den Grenzwert überschritt.

Bei einem zu Grunde gelegten Cut- off Wert von 500 U/ml im Serum war die Überlebenswahrscheinlichkeit in den nächsten 5 Jahren annähernd gleich, unabhängig davon ob die Konzentration des CA 125 im Serum unter oder über dem Grenzwert gemessen wurde. Diese Ergebnisse konnten in beiden Patientinnengruppen beobachtet werden.

Auch bezüglich der prognostischen Wertigkeit der CA 125 Konzentration im Serum vor oder im Verlauf einer first-line Chemotherapie liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (Zorn et al 2009, Lan et al 2008).

Zorn et al konnten sowohl in uni- als auch multivariater Betrachtung die Serumkonzentration des Tumormarkers vor der Chemotherapie als Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben bestätigen. Dabei korrelierte ein kürzeres rezidivfreies Intervall mit einer höheren CA 125 Konzentration. Lan et al konnten mit dem gleichen Grenzwert von 35 U/ml das Level des Tumormarkers nach den ersten 3 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie als unabhängigen



Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem klinisch gesicherten primären Ovarialkarzinom mit einem Stadium III oder IV bestätigen. Mit einem Cut-off-Wert von 500 U/ml hingegen zeigte sich keinerlei Relevanz bezüglich der prognostischen Wertigkeit des Tumormarkers (Lan et al 2008).

In unserer Studie ergab die Auswertung keine auffällige statistische Verteilung der Patientinnen mit Werten unter oder über dem Grenzwert im Hinblick auf die klassischen Tumormerkmale wie Grading, Metastasierung usw.

Gronlund et al. konnten ebenfalls keinerlei Relevanz des prätherapeutischen CA125 Levels im Serum nachweisen, allerdings bezogen sie in ihre Studie lediglich Frauen mit einer Second line Chemotherapie ein (Gronlund et al 2005).

Bis heute haben sich zahlreiche Studien die prognostischen Relevanz des CA125 Levels, präoperativ, postoperativ, als Follow up während der Chemotherapie sowie die Bewertung der Halbwertszeit unter chemotherapeutischer Option zum Thema gemacht.

Allerdings hat keine der Studien überzeugende Ergebnisse mit klinischer Akzeptanz geliefert. Die Gründe dafür liegen häufig in dem zum Teil zu klein gewähltem und wenig repräsentativem Patientinnenkollektiv, der nicht ausreichend retrospektiven Betrachtung, dem Mangel an prospektiven Studien sowie der fehlenden Reproduzierbarkeit der meist monozentrisch erhobenen Daten (Meyer et al 2000; Agarwal et al. 2005).

Das Risiko einer Patientin mit einem primären Ovarialkarzinom eine Progression der Krebserkrankung zu entwickeln war in unserer Studie größer, wenn die Serum- CA 125-Konzentration über 65 aber unter 500 U/ml lag.

Beim rezidierten Ovarialkarzinom stieg das Progressionsrisiko wenn die Serumkonzentration des Tumormarkers sowohl unter 500 als auch unter 65 U/ml gemessen wurde.

Das Outcome der betroffenen Frauen hängt wahrscheinlich weniger von der präoperativen CA 125-Konzentration im Serum als vielmehr von dem Verlauf der Tumormarkerkonzentration im Anschluss an eine Primäroperation und unter einer Chemotherapie ab (Prat et al 2008; Gronlund et al 2005).

Den Nachweis des erhöhten CA 125-Levels im Aszites bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom hatten bisher nur wenige klinische Studien beschrieben (Bergmann et al 2003; Sabzehchian et al 1997; Vergote et al 1992).

Bei einem derzeit häufig verwendeten Cut- off- Wert des CA 125 im Aszites von 500 U/ml ergaben sich ebenfalls erhöhte Werte in der Kontrollgruppe der Frauen mit gutartigen gynäkologischen Erkrankungen (Median = 1331 U/ml versus Median beim Ov- Ca 7739 U/ml). So lag sowohl in der Gruppe der benignen Uteruserkrankungen die mediane Tumormarkerkonzentration mit 1476 U/ml, als auch in der Gruppe der Frauen mit gutartigen Erkrankungen des Ovars mit 1319 U/ml deutlich über dem in dieser Studie getesteten Grenzwert von 500 U/ml.

Vorangegangene Untersuchungen haben bisher gezeigt, dass das CA 125 ebenfalls vom Ovar, dem Endometrium oder Amnionzellen produziert wird, das würde die erhöhte Konzentration des Tumormarkers in der Douglasflüssigkeit plausibel erklären (Zeimet et al 1996).

Auch im Vergleich zu den CA 125-Konzentrationen im Serum, die größtenteils unter den Cut- off- Werten von 35, 65 oder 500 U/ml lagen, wies die Douglaskonzentration des Tumormarkers in den meisten Fällen einen wesentlich höheren Wert auf.

Die Differenz zwischen Serum- und Douglaswerten war sogar größer als in der Gruppe der Ovarialkarzinomerkrankungen. Dieses Ergebnis zeigt die geringere Spezifität des CA 125 in der Peritoneal- oder Douglasflüssigkeit als im Serum und sollte deshalb auch nicht zur Stellung der Primärdiagnose herangezogen werden. Das Ergebnis der Differenz zwischen Konzentration des Tumormarkers im Serum und der Douglasflüssigkeit in der Gruppe der benignen gynäkologischen Erkrankungen bestätigt das Ergebnis der Studie von Vergote, die diese Differenz ebenfalls nachwies.

Vergote et al beschrieben in ihrer Studie die wesentlich höheren CA 125-Level im Aszites im Vergleich zur Konzentration im Serum bei Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom (Vergote et al 1992). Dort wurde eine rund acht mal höhere Tumormarkerkonzentration als im Serum der Patientinnen gemessen.

Auch in unserer Studie war die CA 125-Konzentration im Aszites bei jeder Patientin um ein Vielfaches höher als im Serum, und das sowohl in der Gruppe der primären, als auch der rezidierten Ovarialkarzinomerkrankungen. Insgesamt war die mediane Tumormarkerkonzentration im Aszites zehn (prim. Ov- Ca) beziehungsweise dreizehn (rez. Ov- Ca) mal höher als im Serum. Dieses Resultat lässt auch in dieser Studie die Vermutung zu, dass

das CA 125-Antigen von der Peritonealflüssigkeit ins Serum übertritt, möglicherweise begünstigt auch eine Schrankenstörung bei fortgeschrittenen Karzinomen den Übertritt des Glykoproteins ins Serum. Zusätzlich zeigte sich ein höheres Level des Tumormarkers im Aszites in der Gruppe der Rezidive (prim. Ov- Ca Me= 5458 U/ml versus rez. Ov- Ca Me= 7739 U/ml).

Wie in der Studie von Vergote et al korrelierte die Höhe des CA 125 Wertes in der Peritonealflüssigkeit mit der Menge des Aszites, was die bisherigen Studienergebnisse bestätigt, welche die Produktion des Tumormarkers unter anderem dem Peritonealepithel zuschrieben.

In unserer Studie konnten wir die Aussagen von Vergote et al, die lediglich die Korrelation mit dem Aszites, ob vorhanden oder nicht vorhanden belegten, auf die Menge des Aszites weniger oder mehr als 500 ml zusätzlich spezifizieren.

Die Korrelation der CA 125-Konzentration im Aszites mit dem Grading fiel positiv aus, was vermutlich auf das gleichzeitig hohe Staging der fortgeschrittenen Ovarialkarzinomerkrankungen mit einem höheren Grading zurückzuführen ist.

So war die mediane Tumormarkerkonzentration bei Patientinnen mit einem Grading 1 oder 2 4501 U/ml im Gegensatz zu einem medianen Wert des CA 125 von 7030 U/ml bei einem Grading 3 oder 4.

Wie zu erwarten, wurde in dieser Studie ebenfalls die Abhängigkeit des CA 125- Levels im Aszites von dem FIGO Staging des Malignoms belegt und war mit 7230 U/ml in den Stadien III oder IV wesentlich höher als bei den FIGO-Stadien I und II (1304 U/ml).

Dieser Unterschied war in dieser Studie signifikant ( $p = 0,009$ ).

Diese Verteilung war nach der derzeitigen Erkenntnislage der Ursprünge erhöhter CA 125-Konzentrationen zu erwarten, da in den fortgeschrittenen Stadien zumeist eine ausgeprägte Peritonealkarzinose sowie eine große Menge von Aszites vorhanden ist.

Die Aussage der Untersuchung der Klinik Trondheim/ Norwegen, die keine Korrelation der CA 125-Level im Aszites mit dem histologischen Typ des Ovarialkarzinoms nachweisen konnten, können wir in unserer Studie nicht bestätigen.

Hier zeigte sich durchaus eine durchschnittlich höhere Tumormarkerkonzentration in der Gruppe der Ovarialkarzinome vom serösen Typ (Me = 10312 U/ml) als in den sonstigen histopathologischen Formen des muzinösen (Me = 1682 U/ml), endometroiden

(Me = 2735 U/ml) oder undifferenzierten (Me = 5034 U/ml) Ovarialkarzinoms.

Dennoch lag in keiner der vier Gruppen das CA 125- Level unter dem von uns gewählten Cut-Off von 500 U/ml. Und auch die wesentlich höhere CA 125- Konzentration im Aszites im Vergleich zum Serum zeigte keine Abhängigkeit vom histologischen Typ des Malignoms. Ähnlich den Studien von Bast et al und Sevelda et al ergab auch in unserer Untersuchung die Serum und Asziteskonzentration des CA 125 erhöhte Werte unabhängig vom histopathologischen Tumortyp (Bast et al 1983; Sevelda et al 1985).

Die Bewertung der prognostischen Relevanz der CA 125-Konzentration im Aszites beim Ovarialkarzinom im klinischen Alltag ist hier kritisch zu bewerten da, die Fallzahl der Proben mit einem Wert unterhalb des Grenzwertes von 500 U/ml gering war, als dass damit allgemeingültige Aussagen getroffen werden könnten.

Im Hinblick auf das Gesamt-5-Jahresüberleben zeigte sich sowohl in der Gruppe der an einem primären, als auch in der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen, dass das Gesamtüberleben stieg, wenn die Tumormarkerkonzentration im Aszites über dem Grenzwert gemessen wurde. Somit können wir die Aussage von Vergote et al bestätigen, in deren Studie an Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium I-IV, sich eine umgekehrte Relation zwischen dem CA125- Level im Aszites und dem Überleben nachweisen ließ (Vergote et al 1992).

Die Bewertung der Relevanz der Tumormarkerbestimmung im Hinblick auf die Progression der Krebserkrankung ergab in beiden Patientinnengruppen eine Prognoseverschlechterung wenn die Asziteskonzentration über 500 U/ml lag.

Dieses Ergebnis war jedoch in keiner der Gruppen signifikant, da wiederum keine ausreichende Probenanzahl zur Verfügung stand in der die CA 125 Konzentration unter 500 U/ml gemessen wurde.

Daher testeten wir zusätzlich den Grenzwert von 1000 U/ml im Aszites, hier wiesen immerhin 13 % (primäres Ovarialkarzinom) sowie 19 % (rezidiertes Ovarialkarzinom) der Proben eine geringere Tumormarkerkonzentration auf.

Während in der Gruppe der an einem primären Ovarialkarzinom erkrankten Frauen das 5- Jahres- Überleben deutlich anstieg wenn die CA 125 Konzentration im Aszites über 1000 U/ml gemessen wurde, sank es in der Gruppe der mit einem rezidierten Ovarialkarzinom diagnostizierten Frauen wenn der CA 125 Wert über dem Grenzwert bestimmt worden ist.

Auch im Hinblick auf das progressionsfreie 5 –Jahres- Überleben zeigte sich diese umgekehrte Relation in beiden Gruppen.

In der Gruppe der primären Ovarialkarzinome stieg die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv innerhalb der nächsten 5 Jahre zu entwickeln, wenn die Konzentration über dem Grenzwert lag. In der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen blieb das Risiko unabhängig von der Konzentration des Tumormarkers im Aszites mit 20 % (unter 1000 U/ml versus 14 % (über 1000 U/ml) annähernd gleich. Statistische Signifikanz konnte allerdings nicht erreicht werden. Leider fehlen derzeit vergleichbare Studien, die einen ähnlich hohen Grenzwert als Maßstab wählen. Die Inkonstanz unserer Ergebnisse lässt einen Stellenwert des CA 125 im Aszites als Prognosefaktor für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nicht erkennen.

#### **4.4. Prognostische Wertigkeit des CASA im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom**

Klinische Studien an Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zum CASA beziehen sich derzeit fast ausschließlich auf die Diagnostik und die damit verbundene Spezifität und Sensitivität des Tumormarkers.

Die prognostische Relevanz des Tumormarkers im Follow- Up fand bisher lediglich in Form des postoperativen Verlaufs des Serum-Levels Aufmerksamkeit, während Studien, die den präoperativen Wert berücksichtigen, kaum zu finden sind (Gronlund et al 2005).

Zahlreiche Untersuchungen konnten die Überlegenheit der präoperativen CASA- Konzentration im Serum gegenüber dem CA 125 in Hinsicht auf die Sensitivität sowohl bei benignen gynäkologischen Erkrankungen, als auch beim Ovarialkarzinom belegen.

Da die CA 125 Konzentrationen im Serum wie auch in unserer Studie bei benignen gynäkologischen Erkrankungen über dem Cut- off- Wert liegen können, verwiesen einige Studien, auf die höhere Spezifität des CASA zur präoperativen Unterscheidung zwischen gutartigen und malignen Erkrankungen des Uterus oder der Adnexe (Malm et al 1994).

Auch unsere Ergebnisse spiegeln die deutliche Überlegenheit des CASA bezüglich der Spezifität zum Vorliegen benigner Prozesse des kleinen Beckens gegenüber dem CA 125 wieder. Den höchsten Wert erzielten wir bei einem Cut-off-Wert von 8 U/ml im Serum mit 100 %.

Malm et al konnten belegen, dass die CASA- Konzentration im Serum bei Frauen mit gutartigen Erkrankungen des Adnexegebietes im Normbereich, also unter 4 U/ml liegen.

Auch in unserer Studie bestätigte sich dies.

Zusätzlich konnten wir belegen, dass auch in der Gruppe der Patientinnen mit benignen Uteruserkrankungen die Serum-Konzentration des Tumormarkers in 71 % der Proben sowohl unter einem Cut- off- Wert von 8 U/ml, als auch 4 U/ml lagen.

Auch Oehler et al konnten die Überlegenheit der Kombination von Serum- CASA und - CA 125 Levels in der Entdeckung eines Ovarialkarzinoms beobachten (Oehler et al 1997; Sabzehchian et al 1997; Sturm et al 1994).

In Kombination der Bestimmung beider Tumormarker stieg die Sensitivität auf 95 % bei einem Cut- off- Wert von 35 U/ml für das CA 125 und 4 U/ml für das CASA, beziehungsweise 94 % wenn der Grenzwert des CA 125 bei 65 U/ml lag. In den Einzelbestimmungen lagen die Sensitivität für das CASA nur bei 68 % und 94 % beziehungsweise 90 % für das CA 125 (Oehler et al 1997).

Auch Sabzehchian et al und Sehouli et al belegten die Überlegenheit des CA 125 in der Identifikation eines Ovarialkarzinoms (Sabzehchian et al 1997; Sehouli et al).

In unserer Studie war die Serumkonzentration des CA 125 ebenso der des CASA überlegen. Die höchste Sensitivität mit 95 % erreichten wir mit einem Cut- off- Wert von 35 U/ml während sie bei den Grenzwerten von 65 und 500 U/ml lediglich bei 90 und 53 % lagen.

Legten wir die alleinige Bestimmung des Serumlevels für das Cancer associated serum antigen für das Aufzeigen eines vorliegenden Ovarialkarzinoms zugrunde, so fiel die Sensitivität auf 63 und 50 % bei den Grenzwerten von 4 beziehungsweise 8 U/ml.

Wie bereits die Werte des CA 125 in unserer Untersuchung mit dem Alter der Patientin korrelierten, können wir diesen Effekt auch im Bereich der Serumkonzentration des Tumormarkers CASA belegen, dennoch ist die Differenz zwischen beiden Gruppen der unter und über fünfzigjährigen Frauen mit 2 beziehungsweise 11 U/ml nicht so groß wie zuvor. Nach genauerer Analyse der Verteilung auf die Altersgruppen zeigte sich, dass die CASA- Konzentration im Serum bei den unter fünfzigjährigen Frauen geringer war als in der Gruppe der älteren Patientinnen. Auch beim CA 125 konnte dieser Zusammenhang beobachtet werden. Diese Verteilung ist wahrscheinlich durch die eher radikaloperative Tumorentfernung und eventuellen Voroperationen des Malignoms bei jüngeren Patientinnen bedingt, während bei

älteren Frauen oft eher die Radikalität der Tumor- und Metastasenentfernung von den noch zu erwartenden Lebensjahren abhängt, und ausgedehnte radikaloperative Tumorresektionen nicht so im Vordergrund stehen wie in der Gruppe der jüngeren Frauen.

Dennoch ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses nicht überzubewerten, da die Einteilung in zwei Gruppen für genauere Aussagen nicht ausreichend und viele Patientinnen vor allem in dem jüngeren Patientinnenkollektiv um die fünfzig Jahre alt waren.

Der Vergleich der Serum- CASA- Konzentrationen mit dem FIGO- Stadium des primären Ovarialkarzinoms ergab höhere mediane Konzentrationen in den Stages III und IV (Me = 2 versus 9 U/ml), während sich keine Korrelation mit dem Differenzierungsgrad des Tumors zeigte. Dieses Ergebnis belegt, dass in den fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung durch die größere Menge an Tumorzellen, welche das Muzin produzieren und in die Peritonealflüssigkeit sezernieren, die Konzentration des Tumormarkers auch im Serum erhöht ist, während die Enddifferenzierung der malignen Zellen wahrscheinlich nicht ausschlaggebend für die Fähigkeit der CASA- Produktion zu sein scheint. Diese Vermutung bestätigt auch die Aussagen einiger experimenteller Studien, die dem CASA eine höhere Sensitivität, eine Progression oder ein Rezidiv der Erkrankung gegenüber dem CA 125 anzuzeigen zuschreiben (Sturm et al 1994; Mc Guckin et al 1995; Ward et al 1993). Während das CA 125 im Serum dabei nur allmählich zunimmt, sind die Konzentrationssprünge des CASA wesentlich höher.

Mc Guckin et al konnten das frühzeitigere Ansteigen des postoperativen CASA- Wertes vor dem Anstieg des CA 125 im Serum teilweise bereits mehr als 2 Monate vor einem klinisch manifesten Rezidiv belegen (Mc Guckin et al 1995).

Meisel et al und Malm et al beschrieben, dass die CASA-Werte im Serum bei allen histologischen Typen des epithelialen Ovarialkarzinom über einem Cut- off- Wert von 4 U/ml liegen können und etwas sicherer positiv reagieren bei serösen und muzinösen Karzinomen als das CA 125 (Meisel et al 1995; Malm et al 1994). Allerdings wurden in deren Studie nur 26 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO II und III einbezogen.

Unsere Untersuchung bestätigte ebenso, dass die Konzentration des Tumormarkers im Serum unabhängig vom histopathologischen Typ erhöht sein kann.

Dennoch war die Sensitivität bei den serösen Malignomen am größten, und insbesondere in der Gruppe der muzinösen Karzinome lag die CASA- Konzentration in 3 von 4 Fällen unter dem Cut- Off- von 4 U/ml, somit konnten wir diese Zahlen nicht bestätigen.

Die Aussage von Meisel et al, einer höheren Sensitivität des CASA gegenüber des CA 125 beim serösen Ovarialkarzinom, konnten wir nicht belegen.

Hier war mit einer Sensitivität von 98 % (n = 53/ 54) das CA 125 dem CASA mit 67 % (n = 37/55) deutlich überlegen, bei Zugrundennahme der gleichen Grenzwerte von 35 U/ml beziehungsweise 4 U/ml wie in der Studie von Meisel et al.

Des weiteren konnten wir eine signifikante Korrelation der Serum- CASA- Konzentration mit der Aszitesmenge wie schon beim CA 125 belegen. So war die gemessene Konzentration mit einem Median von 12,7 U/ml im Serum bei einer über 500 Milliliter liegenden Aszitesmenge wesentlich größer als wenn die Menge peritonealer Flüssigkeit darunter lag (Me = 2 U/ml, p = 0,04). Devine et al konnten das Vorliegen des CASA in Tumorzellen in nicht ausreichend glykosylierter Form beweisen (Devine et al 1990). Weitere Studien zeigten, dass die Höhe der gemessenen Serumkonzentration des Tumormarkers auch vom Glykosylierungszustand des Muzins abhängt (Devine et al 1990; Mc Guckin et al 1994).

Die in unserer Studie positive Korrelation der Serum- CASA- Konzentration mit der Aszitesmenge könnte auch darin begründet sein, dass in der Peritonealflüssigkeit aktivierende Substanzen oder Enzyme vorhanden sind, welche die Glykosylierung des Muzins beschleunigen. Ein Zusammenhang des FIGO und die damit verbundene höhere Serumkonzentration des CASA mit der Aszitesmenge, die dieses Ergebnis ebenfalls erklären könnte, lässt sich in unserer Studie nicht erkennen, wobei die Anzahl der niedrigen FIGO- Stadien klein war.

Einen Zusammenhang des Einflusses der Höhe der präoperativen Konzentration des Tumormarkers im Serum auf die Wahrscheinlichkeit einer makroskopisch tumorfreien Primäroperation konnte in unserer Studie mit beiden getesteten Cut-Off-Werten nicht belegt werden.

Die prognostische Relevanz des CASA im Serum bei Patientinnen mit klinisch gesichertem Ovarialkarzinom ist zur Zeit kaum Gegenstand klinischer Studien.

Einige Studien beurteilen den postoperativen Verlauf des Tumormarkers im Serum, Untersuchungen, die jedoch den präoperativen Wert mit einbeziehen sind nicht zu finden.

Die Studie von Kristen et al beschreibt, dass der Tumormarker mit einem Cut- off- Wert von 4 U/ml, 3 Monate nach dem letzten Zyklus der Chemotherapie bestimmt, ein Prognosefaktor für das Überleben beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO III und IV) ist (Kristen et al 1994).



Kierkegaard et al belegten die prognostische Relevanz der postoperativen CASA- Konzentration im Serum (Cut- off = 8 U/ml) zusammen mit dem CA 125 für das Überleben, während Ward et al CASA mit einem Grenzwert von 4 U/ml als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben beim primären Ovarialkarzinom beschrieben (Ward et al 1993; Kierkegaard et al 1995).

Gronlund et al. konnten die prognostische Relevanz des prätherapeutischen Levels des Tumormarkers im Serum mit einem Cut- off von 10 U/ml auf das Überleben von Patientinnen mit einem diagnostizierten rezidierten Ovarialkarzinom belegen, allerdings wurden alle Patientinnen mit einer erneuten chirurgischen Tumorreduktion von dieser Studie ausgeschlossen. Die multivariate Analyse konnte hier den Tumormarker als Prognosefaktor für das Überleben bei Frauen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom mit allen drei getesteten Grenzwerten von 6; 6,5 und 10 U/ml bestätigen (Gronlund et al. 2005).

Unsere Beobachtungen beschreiben die Überlegenheit der CASA- Konzentration im Serum gegenüber dem CA 125 bezüglich der prognostischen Relevanz.

In unserer Studie war der CASA Wert im Serum beim rezidierten Ovarialkarzinom ein unabhängiger Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben mit einem Grenzwert von 65 U/ml. Lag die Konzentration des Tumormarkers unter dem getesteten Cut-Off von 65 U/ml, so entwickelten 22 % der Frauen innerhalb der kommenden 5 Jahre ein erneutes Rezidiv, während bei einer über dem Grenzwert gemessenen Serumkonzentration die Progressionswahrscheinlichkeit auf 50 % stieg ( $p= 0,019$ ).

Und auch bei den getesteten Cut-off Werten von 4 und 8 U/ml verdoppelte sich das 5- Jahres- Gesamtüberleben in der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom, wenn der Grenzwert im Serum nicht überschritten wurde.

Bezüglich des Gesamtüberlebens war in unserer Studie ein Grenzwert des CASA von 35 U/ml im Serum sowohl beim primären als auch rezidierten Ovarialkarzinom am aussagekräftigsten. So sank die Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren noch am Leben zu sein von 38 % auf 27 % (S-CASA unter 35 U/ml versus S-CASA über 35 U/ml) beim primären Ovarialkarzinom und von 40 % auf 25 % (S-CASA unter 35 U/ml versus S-CASA über 35 U/ml) beim rezidierten Ovarialkarzinom.

Die Bewertung der Relevanz des Tumormarkers als Prognosefaktor für das Überleben ergab in dem Patientinnenkollektiv der primären Malignome des Ovars keinen Unterschied bezüglich des 5-Jahres-Überlebens, gleich ob der Wert des CASA unter oder über 4 beziehungsweise

8 U/ml lag. In dieser Gruppe war das Muzin kein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben. Hier konnten wir die Aussage von Kristen et al bestätigen, dass die präoperative Konzentration des CASA im Serum kein Prognosefaktor für das Überleben darstellt (Kristen et al 1994).

In der Gruppe der rezidierten Ovarialkarzinome war die Überlebenschance mit 40 % nicht signifikant höher, wenn die präoperative Konzentration des Tumormarkers im Serum unter dem Cut- off- Wert von 8 U/ml lag (40 % versus 20 %).

Beim rezidierten Ovarialkarzinom war das Serum- CASA aber ebenso mit einem Grenzwert von 8 U/ml kein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben.

Wie schon beim CA 125 zeigt sich auch beim CASA, dass die Konzentration des Muzins im Aszites sowohl beim primären als auch rezidierten Ovarialkarzinom größer ist als im Serum, lediglich die Differenz der Werte untereinander ist nicht so groß wie zuvor, dennoch werden die Cut- off- Level von 4 oder 8 U/ml deutlich überschritten.

Somit scheinen sich die Aussagen einiger Autoren zu bestätigen, nach denen der Tumormarker wie auch das CA 125 zunächst in die peritoneale Flüssigkeit sezerniert und anschließend über den Lymphabfluss ins periphere Blut transportiert wird.

Im Gegensatz zu den erhöhten Werten beim Ovarialkarzinom liegen die Werte in der Gruppe der gutartigen Erkrankungen im Normbereich und meist sowohl unter dem Cut- off- Wert von 4 als auch von 8 U/ml.

Auch die Differenzierung der Erkrankungen in Adnex- und Uteruserkrankungen brachte das gleiche Ergebnis, wie im Serum liegt die Tumormarkerkonzentration im Normbereich.

Wie die Ergebnisse im Serum, lassen sich erhöhte CASA- Werte in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV beobachten, was wiederum bisherige Untersuchungen bestätigt, nach denen das Muzin lediglich von Tumorzellen produziert wird und in den fortgeschrittenen Stadien ein größerer Befall und meist eine ausgedehnte Peritonealkarzinose vorzufinden sind.

Ähnlich wie im Serum zeigt sich kein Unterschied der CASA- Spiegel in Bezug auf den Differenzierungsgrad des Tumors. Das Potential der malignen Zellen das CASA zu produzieren scheint in allen Zellen des Tumorverbandes unabhängig ihrer Enddifferenzierung von Beginn an vorhanden zu sein.

Dies bestätigen auch die Ergebnisse der Korrelation mit dem histologischen Tumortyp, auch hier sind die Werte in der Gruppe der serösen und undifferenzierten Ovarialkarzinome am größten, während sie bei den muzinösen Malignomen auch unter dem Grenzwert liegen können.

Lediglich die Bewertung mit der Menge des Aszites zeigt im Gegensatz zu der Serumkonzentration keine Abhängigkeit der Höhe des CASA in der Peritonealflüssigkeit von der Aszitesmenge. Bis zu diesem Punkt bringt also die Bestimmung der Asziteskonzentration des Tumormarkers keine potentiellen Vorteile mit sich.

Mit den bisher gängigen Cut-Off's von 4 und 8 U/ml beim primären Ovarialkarzinom konnten hier sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens keinerlei prognostische Relevanz nachgewiesen werden.

In der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen kann durchaus eine prognostische Relevanz des CASA im Aszites mit einem Grenzwert von 4 bzw. 8 U/ml bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit, die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung zu überleben sinkt, wenn die Konzentration des Tumormarkers im Aszites über dem Grenzbereich liegt.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ist sowohl in der Gruppe der an einem primären wie auch in der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen das CASA im Aszites mit einem Grenzwert von 65 U/ml bzw. 35 U/ml ein unabhängiger Prognosefaktor.

In der Gruppe der Frauen mit einem diagnostizierten primären Ovarialkarzinom sinkt das 5 – Jahres-Überleben signifikant von 49 % auf 20 % wenn die Konzentration des Tumormarkers im Aszites über dem Grenzbereich gemessen worden ist.

In der Gruppe der an einem rezidierten Ovarialkarzinom erkrankten Frauen sinkt das Gesamtüberleben signifikant von 56 % auf lediglich 6 % wenn eine Asziteskonzentration des CASA von 35 U/ml überschritten worden ist.

## **5. Zusammenfassung**

Der Schwerpunkt dieser klinisch-experimentellen Studie lag darin, zu prüfen, in wie weit sich die Tumormarker CA 125 und CASA im Serum und Aszites von Patientinnen mit einem gesicherten primären oder rezidierten Ovarialkarzinom verhalten und welche prognostischen Aussagen sich bezüglich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens ableiten lassen. Hierbei wurden verschiedene, in der Literatur beschriebene Grenzwerte, untersucht:

CA 125 35; 65; 500; 1000 U/ml

CASA 4; 8; 35; 65 U/ml

In die Studie konnten 91 Patientinnen mit einem Malignom des Ovars (54 Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom; 37 Frauen mit einem rezidierten Malignom des Ovars) vom November 1997 bis Dezember 2000 einschließlich eines Follow-up's bis September 2007 aufgenommen werden.

Als Kontrollgruppe wurden 66 Frauen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen definiert, welche sich im gleichen Zeitraum einer Operation unterzogen. In diese Gruppe fielen 16 Patientinnen mit benignen Ovarialzysten, 35 Patientinnen mit einem Uterus myomatosus, 10 Frauen mit histologisch gesicherter Endometriose sowie 5 Frauen mit folgender Sterilisation oder diagnostischer Laparoskopie.

Der Nutzen des wohl etabliertesten Tumormarkers beim Ovarialkarzinom, das CA 125, konnten bisher für das Follow-up, das frühzeitige Erkennen eines Rezidivs und der Bewertung der Effizienz einer Chemotherapie belegt werden, während dem Stellenwert des CASA bei gynäkologischen Malignomen in den bisherigen Studien eine eher untergeordnete Rolle zukam.

In unserer Studie konnte die Hypothese unterstützt werden, wonach die Tumormarker CA 125 und CASA von den Zellen des Peritonealepithels produziert, in die Peritonealflüssigkeit sezerniert werden und anschließend ins Serum übertreten. Somit bedingt eine hohe Konzentration der Tumormarker im Aszites gleichzeitig erhöhte Werte im Serum.

Im Gegensatz zu malignen Erkrankungen des Adnexegebietes kommt es bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen lediglich beim CA 125 zu einem Angleichen der Tumormarkerkonzentrationen im Serum und Aszites. Während die Konzentrationen des CASA im Aszites und Serum eher im Normbereich liegen. Diese Ergebnisse bestätigen bisherige

Studien, welche dem CASA eine höhere Spezifität zur Diagnose benigner Adnexerkrankungen zusprechen.

Unsere Studie bestätigte andere Untersuchungen, nach der in der Gruppe der benignen gynäkologischen Erkrankungen die Konzentrationen des Tumormarkers im Serum unter den gängigen Cut-Off-Werten von 4 oder 8 U/ml liegen.

Hier scheint ein Grenzwert von 4 U/ml zur Differenzierung benigne oder maligne ausreichend zu sein. Bei diesem Grenzwert lagen 19 der 20 Serumproben im Normbereich.

Im Hinblick der Bewertung der Tumormarkerkonzentrationen im Serum als präoperative Entscheidungshilfe zur Diagnostik eines Ovarialkarzinoms wurde auch in dieser Studie die höchste Sensitivität von 95 % beim CA 125 mit einem Cut-off von 35 U/ml gegenüber einer Sensitivität von 63 % beim CASA (Cut-Off 4 U/ml) erreicht, somit scheint unter Berücksichtigung der kosteneffektiven Aspekte eine alleinige Bestimmung des CA 125 im Serum ausreichend zu sein.

Im Hinblick auf das Verhalten der Tumormarker in den beiden Kompartimenten zu den bisher anerkannten Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom lässt sich eine signifikante Korrelation sowohl des CA 125 als auch des CASA im Serum zur Aszitesmenge beobachten. Lag die Menge des Aszites über 500 ml so lag der Median des Tumormarkers CASA im Serum bei 12,7 U/ml im Vergleich zu 2 U/ml bei geringeren Mengen freier Bauchflüssigkeit.

Die Höhe des CA 125 im Aszites zeigt eine signifikante Korrelation mit dem Tumorstadium beim primären Ovarialkarzinom und ist wesentlich höher im Stadium III und IV als beim FIGO I oder II und zeigt ebenso deutliche höhere Konzentrationen bei geringerer Differenzierung des Primärtumors sowie bei größeren Aszitesmengen. Das bestätigt bisherige Beobachtungen, in denen die Fähigkeit, das Oberflächenantigen zu produzieren nicht vom Differenzierungsgrad der Zellen abhängt. Die Höhe des CASA im Aszites zeigte hingegen keine signifikante Korrelation mit dem Alter der Patientin bei Erstdiagnose, dem Tumorstadium, Grading oder der Menge des Aszites.

Eine prognostische Relevanz des CA 125 im Serum für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben konnte in unserer Studie für Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom mit keinem der getesteten Cut-off-Werte belegt werden.

Im Serum zeigte sich wie erwartet, ein Abfall des 5- Jahresüberlebens sowohl für den Grenzwert von 35 als auch 65 U/ml wenn die Konzentration des Tumormarkers den Cut- off- Wert überschritt. Auch die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv in den folgenden 5 Jahren zu entwickeln, stieg deutlich an, wenn die Konzentration des Tumormarkers den Grenzbereich von 35 bzw 65

U/ml überschritt, lediglich bei einem Cut-off-Wert von 500 U/ml sind keine ausgeprägten Unterschiede bezüglich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Konzentration des CA 125 abzuleiten. Hier scheint also ein Grenzwert von 35 U/ml ausreichend zu sein.

Die Aussagen zur prognostischen Relevanz des CA 125 im Aszites sind eher uneinheitlich, das 5-Jahres-Überleben stieg an, wenn die Konzentration des Tumormarkers überschritten wurde, die Wahrscheinlichkeit in dieser Zeit ein Rezidiv zu entwickeln erhöhte sich aber ebenso. Die Bestimmung des Tumormarkers im Aszites scheint hier also keine Vorteile mit sich zu bringen.

In der Gruppe der Frauen mit einem klinisch gesicherten Rezidiv des ovariellen Malignoms zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Bezüglich des Gesamtüberlebens sind hier die Cut-off-Werte von 35 und 65 U/ml aussagefähiger und die Wahrscheinlichkeit, die nächsten 5 Jahre ab Diagnosestellung zu überleben lag jeweils bei 100 und 50 % wenn die Konzentration des CA 125 im Serum den Grenzwert nicht überschritt, die Wahrscheinlichkeit des Überlebens sank deutlich auf 25 bzw. 26 % wenn der Cut-off-Wert im Serum überschritten wurde. Bezüglich der prognostischen Wertigkeit, anhand der CA 125 Konzentration im Serum eine Progression der Erkrankung vorhersagen zu können, war hier der niedrigste Grenzbereich von 35 U/ml am zuverlässigsten. Die Wahrscheinlichkeit, ein erneutes Rezidiv in den nächsten 5 Jahren zu entwickeln stieg von 0 auf 25 % an, wenn eine Konzentration über dem Grenzwert gemessen wurde. In den höher gewählten Grenzbereichen dagegen stieg die Wahrscheinlichkeit einer Progression der Krebserkrankung wenn der Cut-off-Wert im Serum nicht überschritten wurde. Die Bestimmung des Tumormarkers im Aszites bringt hier keine Vorteile mit sich.

Lediglich bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein deutlicher Rückgang von 100 auf 21 % wenn das CA 125 die Konzentration von 500 U/ml im Aszites überschritt.

Mit allen getesteten Cut-off-Werten des CA 125 sowohl im Serum als auch Aszites kann sich eine signifikante prognostische Wertigkeit bezüglich des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom nicht ableiten lassen.

Im Gegensatz zum Tumormarker CA 125 können wir anhand unserer Studienergebnisse dem CASA eine prognostische Wertigkeit sowohl bezüglich des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens zusprechen.

In der Gruppe der Frauen mit einem primären Ovarialkarzinom konnte mit einem Grenzwert von 65 U/ml im Aszites statistische Signifikanz bezüglich des 5-Jahres-Überlebens erreicht werden.

So fiel das Gesamtüberleben von 49 % auf 20 % wenn die Konzentration des Tumormarkers im Aszites über dem Grenzwert lag. Bezüglich der Serumkonzentration des CASA scheint hier der aussagefähigste Cut-off-Wert bei 35 U/ml zu liegen, die Wahrscheinlichkeit 5 Jahre nach Erstdiagnose noch am Leben zu sein fiel von 38 auf 27 % wenn der Tumormarker die Grenze von 35 U/ml im Serum überschritt, da der Unterschied jedoch mit einem 10 prozentigem Abfall nur marginal erscheint, erreichte dieses Ergebnis keinerlei statistische Signifikanz.

Im Hinblick auf das Risiko einer Progression der Erkrankung zeigten sich in der Bestimmung des Tumormarkers sowohl im Aszites als auch im Serum keine signifikanten Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens bei allen getesteten Cut-off-Werten von 4,8,35 und 65 U/ml. Unabhängig von der Konzentration des CASA im Aszites war die Rezidivhäufigkeit unverändert hoch.

In der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten Malignom des Ovars dagegen, scheint der Tumormarker CASA sowohl ein Prognosefaktor bezüglich des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens darzustellen.

Im Hinblick auf das 5-Jahres- Überleben lag hier der sensitivste Cut-off-Wert jeweils bei 35 U/ml im Serum und Aszites, die Wahrscheinlichkeit die folgenden 5 Jahre zu überleben sank von 40 auf 25 % (Serum) und von 56 auf 6 % (Aszites) und lag hier jeweils im Signifikanzniveau. Bezüglich des Risikos einer erneuten Progression ist die Bestimmung des Tumormarkers im Serum der Messung des CASA im Aszites überlegen.

Überschritt die Serumkonzentration den Grenzwert von 65 U/ml entwickelten 50 % der Frauen ein erneutes Rezidiv im Gegensatz zu einem Risiko von 22 % wenn die Messung des Tumormarkers eine unter dem Cut-off-Wert liegende Konzentration ergab. Hier kann dem CASA statistische Signifikanz bezüglich des Stellenwertes als Prognosefaktor für das progressionsfreie Überleben zugeschrieben werden.

Insgesamt ist die präoperative Bestimmung des CASA der Messung des CA 125 im Hinblick auf das Outcome der Patientin in dieser Studie überlegen.

Mit einem Grenzwert von 35 U/ml im Aszites beim rezidierten Ovarialkarzinom sowie mit 65 U/ml in der Gruppe der primären Malignome des Ovars ist es ein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben der Patientinnen. Die Wahrscheinlichkeit die Folgenden 5 Jahre ab Diagnosestellung zu überleben sinkt drastisch wenn die Konzentration des Tumormarkers den Cut-off-Wert im Aszites übersteigt.

Bezüglich des Risikos einer Progression der Erkrankung zeigt es statistische Signifikanz für das rezidierte Ovarialkarzinom mit einem Grenzwert von 65 U/ml.

Dennoch lässt sich eine deutliche Überlegenheit des Tumormarkers CASA gegenüber dem CA 125 bezüglich des Stellenwertes als Prognosefaktor für das Outcome der Patientinnen ableiten. Diese Ergebnisse sollten in einem unabhängigen Patientinnenkollektiv im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie überprüft werden.



## **6. Literaturverzeichnis**

Agarwal R., Kaye S.B.

„Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy“

Nat Rev Cancer 2003- 3, 502- 516

Agarwal R.; Kaye S.B.

„Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture ?“

Annals of Oncology 2005- 16 (1)

Barman M.L.

„Future directions in the surgical management of ovarian cancer“

Gynecol Oncology 2003- 90, 33-39

Baron- Hay S.; Boyle F.; Ferrier A.; Scott C.

„Elevated serum insulin-like-growth- factor binding protein-2 as a prognostic marker in patients with ovarian cancer“

Clinical Cancer Research 2004- 10, 1796- 1806

Bast R.C., Feeny M., Lazarus H., Nadler L.M., Colvin R.B., Knapp R.C.

„Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma“

Journal of Clin. Invest. 1981- 68, 1331- 1337

Bast R.C., Klug T.L., John S.E., Jenison E., Niloff J.M., Lazarus H., Berkowitz R.S.,

Leavitt T., Griffiths C.T., Prker L., Zurawski V.R., Knapp R.C.

„A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer“

New England Journal of Medicine 1983- 309, 883- 887

Berek J.S.

„Preoperative prediction of optimal resectability in advanced ovarian cancer using Ca 125“

Gynecologic Oncology 2000- 77, 225-226

Bergmann J.F., Bidart J.M., George M., Beaugrand M., Levy V.G., Bohuon C.  
„Elevation of Ca 125 in patients with benign and malignant ascites“  
Cancer 1987- 59, 213- 217

Boyd J., Sonoda Y., Frederici M.G., Bogomolny F., Rhei E., Maresco D.L.  
„Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer“  
JAMA 2000- 17, 2260- 2265

Bridgewater J.A., Nelstrop A.E., Rustin J.S.  
„Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel“  
Journal of Clinical Oncology 1999- 17 (2), 501- 508

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz F.  
„Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis“  
Journal of Clinical Oncology 2002- 20, 1248- 1259

Caffier H., Kristen P., Oehler M.K.  
„Ca 125 and Casa in patients with benign adnexal disease and early stage ovarian cancer“  
Department of Obstetrics and Gynecology Würzburg-Germany, 1997

Cancer Research UK, Cancer Statistics Ovarian Cancer – UK 2004

Chi D.S., Venkatramann E.S., Masson V., Hoskins W.J.  
„The ability of preoperative serum Ca 125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma“  
Gynecologic Oncology 2000- 77, 227-231

Chi DS, Zivanovic O., Palayekar MJ, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Leitao MM, Brown CL, Barakat RR  
„A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal

carcinoma”

Gynecologic Oncology 2009- 112, 6-10

Cohen L., Fishmann D.A.

„Ultrasound and ovarian cancer“

Cancer Treat Res. 2002- 107, 119- 132

Cohen C. J., Jennings T. S.

„Screening for ovarian cancer : the role of noninvasive imaging techniques”

American Journal of Obstetrics Gynecology 194- 170, 1088- 1094

Cooper B.C., Sood A.K., Davis C., Ritchie J.M., Sorosky J.I., Anderson B.,  
Buller R.E.

„Preoperative Ca 125 levels : An independent prognostic factor for epithelial ovarian  
cancer”

Obstetrics & Gynecology 2002 -100, 59- 64

Cramer DW; Welch WR

„Determinants of ovarian cancer risk. II Interferences regarding pathogenesis”

Journal of National Cancer Institute 1983- 71 (4); 717-721

Cramer DW; Xu H

„Epidemiologic evidence for uterine growth factors in the pathogenesis of ovarian  
cancer”

Annals of Epidemiology 1995-5 (4); 310-314

Creasman W.T., Di Saia P.J.

„Screening in ovarian cancer”

American Journal of Obstetrics and Gynecology 1991- 165, 7-13

Curtin J.P., Malik R., Venkatramann E.S., Barakat R.R., Hoskins W.J.

„Stage IV ovarian cancer : Impact of surgical debulking”

Gynecologic Oncology 1997- 64, 9- 12

Du Bois A., Pfisterer J., Kellermann L., Kreienberg R.

„Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluss hat die Teilnahme an klinischen Studien?“

Geburtshilfe Frauenheilkunde 2001- 61, 863- 871

Dembo A.J., Davy M., Stenwig A.E., Berle E.J., Bush R.S., Kjorstad K.

„Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer“

Obstet. Gynecol. 1990- 75, 263- 273

Devine P.L., Warren J.A., Ward B.G., McKenzie I.F.C., Lyaton G.T.

„Glycosylation and the exposure of tumor-associated epitopes on mucins“

Journal of Tumor Marker Oncology 1990- 5, 11-26

Devine P.L., McGuckin M.A., Ramm L.E., Ward B.G.

„Serum mucin antigens CASA and MSA in tumors of the Breast, Ovary, Lung, Pankreas, Bladder, Colon and Prostate“

Journal of Cancer 1993- 72 (6)

Engeland et al

„Height, Body Mass Index and Ovarian cancer : A follow up of 1.1 Million Norwegian Women“

Journal NCI; Vol 95; No.16; August 20; 2003

Einhorn N., Sjövall K., Knapp R.C.

„Prospective evaluation of serum Ca 125 levels for early detection of ovarian cancer“

Obstet. Gynecol. 1992- 80, 14- 18

Fathalla MF

„Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia ?“

Lancet 1971- 2 ; 163

Gadducci A., Cosio S.

„Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer“

Critical Review of Oncology and Hematology 2009- Jan, 27

Geisler J.P., Miller G.A., Lee T.H., Harwood R.M., Wiemann M.C., Geisler H.E.  
„Relationship of preoperative serum Ca 125 to survival in epithelial ovarian carcinoma”

Journal of Reproductive Med. 1996- 41, 140- 142

Gendler S.J., Spicer A.P., Lalani E.N., Duhig T., Peat N., Burchell J., Pemberton L., Boshell M., Taylor P.J.

„Structure and biology of a carcinoma-associated mucin”

Am Rev Respir Dis 1991- 44, 42- 47

Goerke K., Steller J., Valet A.

„Klinikleitfaden Gynäkologie, Geburtshilfe“

Gustav Fischer Verlag, 4. überarb. Auflage, 1997

Gronlund B., Dehn H., Hogdall C.K., Engelholm S.A., Jorgensen M., Norgaard-Perdersen B., Hogdall E.V.S.

„Cancer- associated serum antigen level: a novel prognostic indicator for survival in patients with recurrent ovarian carcinoma”

International Journal of Gynecological Cancer 2005- 15, 836

Harries M., Gore M.

„Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer – treatment at first diagnosis”

Lancet Oncol 2002- 3, 29- 536

Hartge P., Whittemore AS, Itnyre J.

„Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States”

Obstetrics of Gynecology 1994-84, 760-764

Hee Seung K., Noh-Hyun P., Hyun Hoon C., Jae Weon K., Yong- Sang S., Soon-Beom K  
„Serum CA-125 Level after 6 Cycles of primary adjuvant chemotherapy is a useful prognostic factor for complete responders survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer”

Onkologie 2008- 31; 315-320

Hogdall C.K., Hogdall E., Hording U., Toftager-Larsen K., Arends J., Clemmensen I., Norgaard-Pedersen B.

„Use of tetranectin, Ca 125 and Casa to predict residual tumor and survival at second- and third- look operations for ovarian cancer”

Oncologica 1996- 35, 63- 69

Holschneider C.H., Berek J.S.,

„Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors”

Seminars in Surgical Oncology 2000- 19, 3-10

Hoskins W.J., Bundy V.N., Thigpen J.T., Omura G.A.,

„The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small- volume stage III epithelial ovarian cancer”

Gynecologic Oncology 1992- 47, 159- 166

Hoskins W.

„Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer”

Cancer 1993- 71, 1534- 1540

Jacobs I. J., Menon U.

„Progress and Challenges in Screening for Early Detection of Ovarian Cancer”

Molecular & Cellular Proteomics 2004- 3, 355- 366

Jemal A.; Siegel R.; Ward E.; Taylor M

„Cancer Statistics 2006“

Cancer Journal 2006- 56; 106-130

Jung S.E., Lee J.M., Rha S.E., Byun J.Y., Hahn S.T.

„CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis“

Radiographics 2002- 22, 1305- 1325

Kashyap S et al

„Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer : A meta analysis”

Obstetrics and Gynecology 2004- 103; 785-794

Kierkegaard O., Mogensen O., Mogensen B., Jakobsen A.

„Predictive and prognostic values of cancer- associated serum antigen (CASA) and cancer antigen 125 (CA 125) levels prior to second look laparotomy for ovarian cancer”

Gynecologic Oncology 1995- 59, 251- 254

Kim HS, Kim JW, Cho JY, Chung HH, Park NH, Song YS, Kim SH, Kang SB

„The role of serum CA-125 levels in early- stage epithelial ovarian cancer on preoperative CT and MRI”

European Journal of Surgery and Oncology 2009- Jan, 27

Kommos F.

„Histologie und Prognosefaktoren”

Onkologie 1998- 4, 1101- 1113

Kristen P., Dörffler P., Caffier H.

„Clinical value of CASA versus CA 125 in ovarian cancer“

Reprint from Current Tumor Diagnosis: Applications, Clinical Relevance

Research- Trends, Zuckschwerdt Verlag GmbH 1994

Malm A.M., Costa S.D., Huober J., Roth H.J., Diel I.J., Bastert G.

„Comparison of the cancer- associated serum antigen (CASA) with CA 125- Specificity and sensitivity in benign and malignant disorders“

Reprint from Current Tumor Diagnosis: Applications, Clinical Relevance

Research- Trends, Zuckschwerdt Verlag GmbH 1994

McGuckin M.A., Devine P.L., Ramm L.E., Ward B.G.

„Factors effecting the measurement of tumor- associated MUCI mucins in serum”

Tumor Biology 1994- 15, 33- 44

Mc Guckin M.A., Devine P.L.

„The mucin marker, CASA, in ovarian cancer”

Tumordiagnose und Therapie 1995- 16, 1- 6

Meier W.

„Sinnvoller Einsatz der Tumormarker beim Ovarialkarzinom“

Der Gynäkologe 1997- 30, 133- 140

Meisel M., Straube W., Weise J., Burkhardt B.

„A study of serum CASA and CA 125 levels in patients with ovarian carcinoma“

Arch Gynecologic Oncology 1995- 256, 9- 15

Meyer T., Rustin G.J.S.

„Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer“

British Journal of Cancer 2000- 82 (9), 1535- 1538

Möbus V., du Bois A.

„Aktuelle Studien zur Therapie des Ovarialkarzinoms in den USA und in Europa“ „

Onkologie 1998- 4, 1168- 1171

Naegele F., Petru E., Medl M., Kainz C., Graf A.H., Sevelde P.

„Preoperative Ca 125 : An independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer“

Obstetrics & Gynecology 1995- 86, 259- 264

Narod SA, Risch H., Moslehi R.

„Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer“

Lan CY, Huang H., Liu JH

„Prognostic value of serum CA(125) level change during chemotherapy post- surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma“

Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2008- 43 (10), 732-736

Oehler M.K., Caffier H., Sütterlin M.

„Ca 125 versus Casa in advanced ovarian cancer“

Vortrag während des VI. International Symposiums on Biology and Clinical



Usefulness of tumor markers 1997- Barcelona

Osman N., O'Leary N., Mulcahy E., Barrett N., Wallis F., Hickey K., Gupta R.  
„Correlation of serum CA125 with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer at a single center”  
Irish Journal of Medicine 2008-8, 245- 247

Paramasivam S., Tripcony L., Crandon A., Quinn M., Hammond I., Marsden D.,  
Proietto A., Davy M., Carter J., Nicklin J., Perrin L., Obermair A.  
„Prognostic Importance of Preoperative CA-125 in International Federation of  
Gynecology and Obstetrics Stage I Epithelial Ovarian cancer: An Australian Multicenter  
Study”  
Journal of Clinical Oncology 2005- 23/25, 5938- 5942

Patel et al  
“Recreational Physical activity and sedentary behavior in relation to ovarian cancer risk  
in a large cohort of US women”  
American Journal of Epidemiology 2006-163; 709-716

Petri A.L; Hogdall E.; Christensen I.J.; Kjaer S.K.; Blaaker J.; Hogall C.K.  
„Preoperative CA125 as a prognostic factor in stage I epithelial ovarian cancer”  
Journal Compilation 2006- 114; 359-363

Pharoah P.D.P., Easton D.F., Stockton D.L., Gayther S., Ponder B.A.J.  
„Survival in familial, BRCA1-associated and BRCA2-associated epithelial ovarian  
cancer “  
Cancer Res. 1999- 59, 868-871

Prat A, Parera M, Peralta S, Perez-Benavente MA, Garcia A, Gil- Moreno A, Martinez-  
Palones IM, Roxana I, Baselga J, Del Campo JM  
„Nadir Ca-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for  
optimally treated advanced epithelial ovarian cancer”  
Annals of Oncology 2007 + 2008- 19 (2), 327-331

Puls L.E., Duniho T., Hunter J.E., Kryscio R., Blackhurst D., Gallion H.  
„The prognostic Implication of Ascites in advanced-stage ovarian cancer”  
Gynecologic Oncology 1996- 61, 109- 112

Purdi DM et al  
„Body size and ovarian cancer : case conrol study and systematic review”  
Australia Cancer Causes Control 2001-12; 855-863

Reles A., Wein U., Lichtenegger W.  
„Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the  
preoperative assesment of adnexal masses”  
Journal of Clinical Ultrasound 1997- 25, 217- 225

Ricke J., Sehouli J., Hach C., Hänninen EL, Lichtenegger W., Felix R.  
„Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in  
primary or recurrend ovarian cancer”  
Epub 2002- nov 05 Euro Radiol. 2003-5 (13), 943- 949

Riman T et al  
„Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to  
the risk of epithelial ovarian mailnancies”  
Acta of Obstetrics and Gynecology of Scandinavia 2004- 83; 783-795

Risch AH  
„Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer , with a hypothesis concerning the role of  
androgens and progesterone”  
Journal of National Cancer Institute 1999-91 (7); 650-651

Rubin S.C., Benjamin I., Behbakht K., Takahashi H., Morgan M.A., LiVolsi V.A.  
„Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line  
mutations of BRCA1”  
Engl. J. Med. 1996- 335 (19), 1413- 1416

Runnebaum I.B., Mollenkopf A., Kreienberg R., Meerpohl H.G.  
„Epidemiologische und molekulargenetische Risikofaktoren beim Ovarialkarzinom“  
Onkologie 1998-4, 1096-1100

Rustin G.J.S., Nelstrop A.E., Bentzen M., Piccart M.J., Bertelsen K.  
„Use of tumour markers in monitoring the course of ovarian cancer”  
Annals of Oncology 1999- 10, 21- 27

Sabzehchian A., Zabel T., Jänicke F., Thomssen C., Wöhl T.  
„Ca 125 and Casa as markers for ovarian tumors”  
Anticancer Research 1997- 17, 4189- 4190

Schmalfeldt B.  
„Operative Therapie der Patientin mit Ovarialkarzinom”  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2007- 67, 29-52

Sehouli J; Stupin JH; Schlieper U; Kümmel S; Henrich W; Dietel W; Lichtenegger W  
„Actinomycotic inflammatory disease and misdiagnosis of ovarian cancer- A case  
report”  
Anticancer Research 2006- 26; 1727-1732

Sehouli J., Lichtenegger W.  
„Moderne Diagnostik des Ovarialkarzinoms“  
CME Praktische Fortbildung Gynäkologie und Geburtshilfe 2005- 1, 54-62

Sehouli J., Akdogan Z., Heinze T., Könsgen D., Stengel D., Mustea A.,  
Lichtenegger W.  
„Preoperative determination of CASA and Ca-125 for the discrimination between benign  
and malignant pelvic tumor mass: A prospective study”  
2004

Sehouli J.  
„Neue Daten vom ASCO 2007”  
Onkologie Heute; 2007- 04; 26-29

Sevelda P., Salzer H., Dittrich C., Spona J.

„Die klinische Bedeutung des Tumormarkers Ca 125 für die präoperative Diagnostik und die postoperative Nachbetreuung von Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren“  
Geburtshilfe, Frauenheilkunde 1985- 45, 769- 773

Siggelkow W., Böhm D., Kölbl H.

„Medikamentöse Primärtherapie des Ovarialkazinoms“  
Frauenarzt 2008- 10, 918- 921

Sturm G., Schmidt-Rhode P., Chari S., Bauer T.

„Evaluation of cancer associated serum antigen (CASA) as an additional tumor marker in ovarian carcinoma“  
Reprint from Current Tumor Diagnosis: Applications, Clinical Relevance  
Research- Trends, Zuckschwerdt Verlag GmbH 1994

Topalak O., Saygili U., Soy Turk M., Karaca N., Batur Y., Uslu T., Erten O.

„Serum, pleural effusion, and ascites Ca- 125 Levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: A comparative study“  
Gynecologic Oncology 2002- 85, 108- 113

Tingulstad S., Skjeldestad E. F., Halvorsen T.B., Hagen B.

„Survival and Prognostic factors in Patients with ovarian cancer“  
Obstetrics & Gynecology 2003- 101, 885- 891

Tuxen M.K., Soletormos G, Dombernowsky P.

„Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer“  
Cancer treat. Rev. 1995- 21, 215- 245

Valentin L., Skoog L., Epstein E.

„Frequency and type of adnexal lesions in autopsy material from postmenopausal women: Ultrasound study with histological correlation“  
Ultrasound Obstet. Gynecol. 2003- 22, 284- 289

Vergote I.B., Onsrud M., Borner O.P., Sert B.M., Moen M.

„Ca 125 in peritoneal fluid of ovarian cancer patients”

Gynecologic Oncology 1992- 44, 161- 165

von Georgi R., Münstedt K.

„Ein multifaktorielles Model zur Ätiologie des Ovariakarzinoms“

Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2002- 62, 1060-1068

Ward B., McGuckin M., Ramm L., Coglán M., Sanderson B., Tripcony L., Free B. and K., „The management of ovarian carcinoma is improved by the use of cancer associated serum antigen ans Ca 125 assays”

Cancer 1993- 71 No 2, 430- 438

Woodward E.R.

„Annual surveillance by CA 125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective“

British Journal of Oncology 2007- 114, 1500

Zeimet A.G., Marth C., Offner F.A., Obrist P., Uhl-Steidl M., Feichtinger H., Stadlmann S., Daxenbichler G., Dapunt O.

„Human peritoneal mesothelial cells are more potent than ovarian cancer cells in producing tumor marker Ca- 125”

Gynecologic Oncology 1996- 62, 384- 389

Zorn KK, Tian C., McGuire WP, Hoskins WJ, Markman M., Muggia FM, Rose PG, Ozols RF, Spriggs D., Armstrong DK

„The prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study”

Cancer 2009- 20

## **7. Erklärung**

Ich, Tina Jänisch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Die Prognostische Wertigkeit der Tumormarker CASA und CA 125 im Aszites und Serum bei Patientinnen mit einem primären oder rezidierten Ovarialkarzinom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

05.07.2009

## **8. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **9. Danksagung**

Der größte Dank gilt meiner Familie, meiner Mutter, meinem Vater, meinen Großeltern, die mich während der vielen Jahre des Medizinstudiums mit Ihrer grenzenlosen Liebe, Ihrem Vertrauen in mich so unendlich unterstützt haben. Worte lassen nicht erahnen, welche Dankbarkeit ich empfinde. Sie haben es mir ermöglicht, meinen Traum zu verwirklichen. Sie haben mich in vielen schweren Momenten aufgefangen, meine Gemütslage stets ins Lot gebracht und meinem Verstand stets Mut zugesprochen, ohne Sie wäre eine Fertigstellung der Dissertation nicht möglich gewesen.

Dafür werde ich Euch ewig dankbar sein, ich liebe Euch und Ihr seid für immer in meinem Herzen.

Meine Großeltern, welche die Fertigstellung meines Studiums und der Dissertation leider nicht mehr miterleben können danke ich für Ihren Glauben an mich und ihre finanzielle Unterstützung. Meinem Doktorvater Professor W. Lichtenegger danke ich für das Übertragen dieses Themas, meinem Betreuer Professor Dr. J. Sehouli für seine unermüdliche Betreuung. Die Korrekturvorschläge brachten mich der Fertigstellung der Dissertation stets ein Stück näher auch wenn ich dieses leider oft nicht gleich erkannt habe.

Dem Team der Laboranten und Laborantinnen des pathobiochemischen Institutes des Campus Virchow Klinikums danke ich für die unterstützende Betreuung zur Auswertung unserer Proben und Herrn Dipl. phys. J. Pachaly möchte ich für seine exzellente und stets schnelle Hilfe bei der mathematischen und statistischen Auswertung danken.

Weiterhin gilt mein Dank allen Patientinnen welche durch Ihre Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie meine Arbeit erst ermöglicht haben.

Zu guter letzt gilt mein Dank Allen, die mich auf meinem Weg hierhin gefördert, unterstützt und mir in vielen Momenten Mut zugesprochen haben.