

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Expression und Polymorphismus von IL-1 α und IL-1 β bei
Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Ionela Cristina Pirvulescu

aus Campulung

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Sehouli
2. Prof. Dr. med. R. Chaoui
3. Prof. Dr. med. W. Friedmann

Datum der Disputation: 08. Juni 2007

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Das Ovarialkarzinom	5-33
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms	5
1.1.2 Histologische Klassifikation des Ovarialkarzinom	7
1.1.3 Tumorausbreitung und Stadieneinteilung	9
1.1.4 Symptomatik und Diagnostik	11
1.1.5 Therapie des Ovarialkarzinoms	12
1.1.5.1 Vorsorge	12
1.1.5.2 Therapieoptionen	13
1.1.5.2.1 Operative Massnahmen	13
1.1.5.2.2 Adjuvante Therapie	15
1.1.5.3 Nachsorge	17
1.1.6 Etablierte Prognosefaktoren	18
1.2 IL-1 Zytokinefamilie	20
1.2.1 Struktur und Sekretion von IL-1	22
1.2.2 IL-1 Rezeptoren	25
1.2.3 Kompetitiver Antagonismus von IL-1 RA auf IL-1 α und IL-1 β	26
1.2.4 Die biologischen Aktivitäten des IL-1	28
1.2.5 Einfluss der IL-1 Familie auf die Tumorgenese	29
1.2.6 Polymorphismen der IL-1 A und IL-1 B Gene	31
1.3 Zielsetzung der Arbeit	32

2.	Material und Methoden	34-43
2.1	Material (Aszites, Serum und DNA Proben)	34
2.2	Pyrosequencing	35
2.3	Bestimmung der Zytokinkonzentrationen in Aszites und Serum	40
2.3.1	IL-1 α Bestimmung	40
2.3.2	IL-1 β Bestimmung	41
2.3.3	IL-1 RA Bestimmung	41
2.4	Klinische Daten und Statistik	42
3.	Ergebnisse	44-114
3.1	Charakteristika des Patientinnen-Kollektivs	44
3.1.1	Altersverteilung	46
3.1.2	Operation und postoperativer Tumorrest	47
3.1.3	Histologie	51
3.1.4	Tumor-Stadieneinteilung nach TNM	51
3.1.5	Grading	53
3.1.6	Tumor-Stadieneinteilung nach FIGO Stadium	54
3.1.7	Lymphknotenstatus	54
3.1.8	CA-125 präoperativ	55
3.1.9	Aszites	55
3.1.10	Chemotherapie	57
3.1.11	Multivariate Analyse der prognostischen Faktoren	58
3.1.11.1	Univariate Analyse des Überleben in Abhängigkeit der klinischen Faktoren	58
3.1.11.2	Multivariate Analyse	71
3.2.	Polymorphismus von IL-1 α und IL-1 β bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom	71
3.2.1	IL-1 α Gen Polymorphismus (IL-1 A) in –889 Locus beim OC	71
3.2.2	IL-1 β Gen Polymorphismus (IL-1 B) in –511Locus beim OC	73
3.2.3	IL-1 α und IL-1 β Gen Polymorphismus beim OC im Vergleich mit CG	74
3.2.4	Korrelationen von Polymorphismen mit klinischen, „konventionellen“ Faktoren	76
3.2.5	Faktorenanalyse	80
3.2.6	Die prognostische Bedeutung von IL-1 Polymorphismen	83

3.3. IL-1 α, IL-1β und IL-1 RA Expression im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom	85
3.3.1 IL-1 α und IL-1 β Profil beim Ovarialkarzinom	85
3.3.2 IL-1 RA im Serum und Aszites in Zusammenhang mit IL-1 α und IL-1 β Profil beim Ovarialkarzinom	88
3.3.3 Vergleich der Expressionsanalyse zwischen OC und CG	91
3.3.4 Zytokinexpression in Abhängigkeit von den klinischen konventionellen Faktoren	96
3.3.5 Faktorenanalyse	98
3.3.6 Prognostische Bedeutung von IL-1 α , IL-1 β und IL-1 RA beim OC	100
3.4. IL-1 α und IL-1 β Polymorphismen in Zusammenhang mit der Zytokinexpression im Aszites und Serum bei Patientinnen mit OC und CG	106
4. Diskussion	115-132
4.1 Einfluss von klinischen konventionellen Faktoren auf die Prognose des Ovarialkarzinoms	115
4.2 Expression und Polymorphismen von IL-1 α und IL-1 β beim Ovarialkarzinom	123
4.2.1 Polymorphismenmuster der IL-1 A und IL-1 B Gene beim Ovarialkarzinom	123
4.2.2 Einfluss des Polymorphismus des IL-1 A, IL-1 B Gens auf die Expression von IL-1 Zytokine im Serum und Aszites beim OC und CG	126
4.2.3 Expressionsprofile der und IL-1 RA im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom	127
5. Zusammenfassung	133-136

6.	Literaturverzeichnis	137
7.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	
8.	Abkürzungsverzeichnis	
9.	Danksagung	
10.	Lebenslauf	

Abstract:

Background: Ovarian cancer is the third frequent genital cancer in women (15%) and is placed on the fifth place in the appearance frequency of new diseases in women. Because of its poor prognosis, ovarian cancer is on the first place the relative mortality of all gynecological malignancies in women. The identification of new prognostic factors is necessary to able an efficient risk evaluation and to establish new therapeutical concepts. Specific changes in the expression of several genes influence the progression of benign lesions into malignant carcinomas. Analyzing the differential gene expression can provide the opportunity to identify new tumor associated genes and to explain the molecular mechanisms of cancer.

IL-1 Cytokines play a major role in promoting the growth and metastatic spread of different cancer cells. Ovarian cancer cells synthesize in vitro a strong expression of IL-1 α , IL-1 β and IL-1 RA. There are limited data concerning the clinical and prognostic value of the expression of IL-1 α , β and RA in serum and ascites, and of polymorphisms of IL-1 α and IL-1 β gene in patients with advanced ovarian cancer.

Methods: 168 patients with ovarian cancer (OC) and 119 women with benign gynecological disorders and healthy women (CG) were enrolled in this prospective study. IL-1 α , β and RA levels were analyzed in serum and ascites from 53 CG and 50 CG with ELISA technique. The polymorphism of IL-1 α [-889 T/C] and IL-1 β [-511 C/T] gene was analyzed using the pyrosequencing technique. Moreover the correlation of polymorphisms and expression of IL-1 with conventional prognostic factors and its prognostic role were statistically univariate and multivariate interrelated.

Results: The median age was 56 years (range 19-81 years) in the ovarian cancer group. The distribution of FIGO tumor stage of ovarian cancer was as follows: FIGO stage I 29 (17.3%), FIGO stage II 11 (6.5%), FIGO stage III 91 (54.7%) and FIGO stage IV 37 (22%).

The concentrations of IL-1 β and RA in ascites were significantly increased in patients with ovarian cancer in comparison to the control group, for both cytokines ($p < 0.0001$); also the concentration of IL-1 RA in serum was increased in ovarian cancer ($p = 0.003$) vs. control group. There were no significant differences between the CG and OG groups concerning the level of IL-1 α in serum and ascites and IL-1 β in serum. Between primary ovarian cancer and recurrences, no difference of IL-1 α , IL-1 β and IL-1 RA expression in serum and ascites was observed.

The IL-1 β ascites level correlated significantly with the histopathological grading ($p=0.03$). IL-1 RA ascites level was correlated with FIGO stage ($p=0.049$) and the IL-1 RA serum level with ascites volume (≤ 500 ml $>$) ($p=0.046$).

Patients with IL-1 RA level in ascites lower than the cut off value of 695.6 pg/ml showed a significant prolonged postoperative survival ($p=0.04$) and progression-free survival ($p=0.01$) in comparison with patients with an IL-1 RA level in ascites higher than the cut off level. In the multivariate analysis, expression of IL-1 RA in ascites and ascites volume were independent prognostic factors for poor postoperative overall survival. The expressions of IL-1 RA in ascites together with IL-1 β expression in serum were in the multivariate analysis independent prognostic factors for poor progression-free survival.

We found no significant differences concerning the genotypes and alleles frequencies of IL-1 α [-889 T/C] and IL-1 β [-511 C/T] gene either between OC and CG ($p=0,52$) or between primary and recurrent OC ($p=0,78$). There were no significant correlations between polymorphisms of IL-1 A and IL-1 B and clinical conventional factors. Polymorphisms do not influence the survival in ovarian cancer patients.

Conclusions: In our study IL-1 β and RA levels are significantly increased in the ascites of patients with ovarian cancer. IL-1 RA level in ascites correlated significant with FIGO stage and the level in serum with ascites volume. There were no significant correlations between IL-1 β levels in ascites and conventional prognostic factors, except histological grading. IL-1 RA levels in ascites lower than 695.6 pg/ml are associated with a significant improvement in postoperative and progression free survival. Over expression of IL-1 RA in ascites together with ascites volume show a prognostic relevance in ovarian cancer. These results must be proved in a larger patients collective. Whether IL-1 RA is a potential target of therapeutic intervention for ovarian cancer patients will depend on further investigation.

Keywords: IL-1 cytokine, expression, polymorphism, survival, ovarian cancer.

5. Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom ist das dritthäufigste Karzinom des weiblichen Genitaltraktes (15%) und liegt an 5. Stelle in der Rangfolge der Neuerkrankungen der Frau. Aufgrund der schlechten Prognose nimmt jedoch das Ovarialkarzinom die 1. Stelle in der relativen Mortalitätsstatistik aller gynäkologischen Malignome ein. Die Identifizierung neuer Prognosefaktoren ist erforderlich um eine detaillierte Risikoeinschätzung zu ermöglichen und spezifische Therapiekonzepte potentiell entwickeln zu können. Die Progression von benignen Neoplasien zu malignen Karzinomen wird von spezifischen Veränderungen des Genexpressionsmusters begleitet. Die Analyse der differenziellen Genexpression stellt eine Möglichkeit dar, neue tumorassoziierte Gene zu identifizieren und zur Aufklärung der molekularen Mechanismen in der Karzinogenese beizutragen.

Die IL-1 Familie scheint in der Tumorbiologie und Progression verschiedener malignen Tumoren in diesem Kontext eine besondere Bedeutung zu haben. Ovarialkarzinomzellen exprimieren in vitro signifikant stärker IL-1 α , IL-1 β und IL-1 RA. Die prognostische Bedeutung und klinische Relevanz von Polymorphismen von IL-1 α und IL-1 β beim Ovarialkarzinom ist bisher nur unzureichend untersucht worden. Auch hinsichtlich der Expression von diesen Zytokine im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom finden sich in der Literatur nur wenige Daten.

An einem Kollektiv von insgesamt 168 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und 119 Patientinnen mit gutartigen gynäkologischen Erkrankungen und gesunden Frauen (als Kontrollgruppe) wurden prospektiv folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Analyse des Polymorphismusmusters des IL-1 A [-889 T/C] und des IL-1 B [-511 C/T] beim Ovarialkarzinom mittels Pyrosequenzierung.
2. Expressionsanalyse der IL-1 α , IL-1 β und IL-1 RA Zytokine im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom im Vergleich mit Patientinnen ohne Malignomanamnese.
3. Einfluss der Polymorphismen von IL-1 A und IL-1 B auf die Expression von IL-1 im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom

4. Weiterhin wurde die Korrelation der Polymorphismen und Expression von IL-1 α und IL-1 β mit konventionellen Prognosefaktoren sowie deren prognostische Bedeutung für das Überleben durch univariate und multivariate Analyse geprüft.

Die Asservierung der Serum-, Aszites- und Vollblutproben und die Dokumentation des intraoperativen Tumorbefallsmusters erfolgten intraoperativ.

Das mediane Alter der Patientinnen betrug 56 Jahre (Range, 19-81 Jahre). In der Ovarialkarzinomgruppe befanden sich 29 Patientinnen (17,3%) im FIGO Stadium I, 11 Patientinnen (6,5%) im FIGO Stadium II, 91 Patientinnen (54,2%) im FIGO Stadium III und 37 Patientinnen (22%) im Stadium IV. Die mediane Nachbeobachtungszeit des Gesamtkollektivs betrug 30 Monate (Range, 0-45,8 Monate).

Die Bestimmung von IL-1 im Aszites mittels der ELISA-Messung ergab einen Mittelwert von 4,13 pg/mg (Range: 1-48) beim primären Ovarialkarzinom und beim Ovarialkarzinomrezidiv entsprechend 6,96 pg/mg (Range: 1-25,913) für IL-1 α , einen Mittelwert von 91 pg/ml (Range 0,1-8) beim primären OC und 3,92 pg/ml (Range 0,1-8) beim rezidierten OC für IL-1 β . Die Expression von IL-1 α und IL-1 β lag im Serum bei niedrigeren Mittelwerte im Vergleich mit Aszites, bei primären und rezidierten OC: IL-1 α lag bei einem Mittelwert von 1,34 pg/ml (Range 1-4,69) bei rezidierten OC und bei 1 pg/ml bei primären OC. IL-1 β lag bei 0,87 pg/ml (Range 0,1-8) bei primären und bei 1,35 pg/ml (Range 0,1-8) bei rezidierten OC. Der Mittelwert von IL-1 RA betrug im Serum 1623,46 pg/ml (Range 107,49-3000), im Aszites 1858,49 pg/ml (Range 113,06-3000) bei primären OC, bzw. 1287,29 pg/ml (Range 193,46-3000) und im Aszites 1726,06 pg/ml (Range 176,22-3000) bei rezidierten OC. Es zeigte sich eine signifikante Expression dieser Zytokine im Aszites gegenüber Serum bei allen OC, der Expressionsunterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Beim Vergleich der Zytokinenexpression im Serum und Aszites zeigten sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen primären und rezidierten Ovarialkarzinomen.

Sowohl beim Ovarialkarzinom als auch bei den Kontrollen war im Serum ausschliesslich eine negative bis schwache Expression von IL-1 α vorzufinden.

Die IL-1 RA Konzentrationen im Serum und Aszites zusammen mit der Expression von IL-1 β im Aszites waren gegenüber der CG signifikant erhöht. Beim OC lag die Konzentration (Mittelwert) von IL-1 RA im Aszites bei 1812 pg/ml (Range 113,06-3000) deutlich höher (Faktor 3,2) als bei CG (Mittelwert 564,75 pg/ml, Range 63,85-3000) ($p < 0,0001$). Die Expression von IL-1 RA im Serum war beim OC im Vergleich mit CG 2,5-facher höher exprimiert ($p = 0,003$). Insgesamt war die Expression von IL-1 β im Aszites beim OC von 3,91 pg/ml (Range 0,1-8) im Vergleich zum CG um den Faktor 2,5 erhöht ($p < 0,0001$).

Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Unterschied für die IL-1 RA Expression im Aszites in Abhängigkeit von FIGO Stadium ($p = 0,049$), für IL-1 RA im Serum in Abhängigkeit von Aszitesmenge ($p = 0,046$) und für IL-1 β Expression im Aszites in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung ($p = 0,03$).

Patientinnen mit einer Expression von IL-1 RA in Aszites mit einem cutt-off Wert von über 695,6 pg/ml hatten ein signifikant geringeres rezidivfreies und Gesamtüberleben im Vergleich mit den Patientinnen mit einer niedrigeren Konzentration von IL-1 RA im Aszites ($p = 0,01$). In der multivariaten Analyse waren IL-1 RA Expression im Aszites und die Aszitesmenge unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und IL-1 RA Expression im Aszites zusammen mit IL-1 β Expression im Serum unabhängige Prognose-faktoren für das rezidivfreie Überleben.

Die Analyse zu den Polymorphismen von IL-1 A (-899 T/C Übergang) und IL-1 B (-511 C/T Übergang) erfolgte ebenfalls mittels der Pyrosequenzierungsmethode. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich zu den Genotypen- und Allelenhäufigkeiten zwischen OC und CG ($p = 0,52$, bzw. $p = 0,78$) oder innerhalb der OC. Die Korrelationsanalysen zeigten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Polymorphismen des IL-1 A und IL-1 B und klinischen konventionellen Faktoren. In der univariate Analyse zeigte weder IL-1 A Genotyp noch IL-1 B

Genotyp eine statistisch signifikante Bedeutung für das rezidivfreie oder Gesamtüberleben.

Nach unseren Ergebnissen sind IL-1 β im Aszites und IL-1 RA im Serum und Aszites beim Ovarialkarzinom signifikant überexprimiert und korrelieren mit relevanten etablierten Prognosefaktoren.

In der multivariaten Analyse zeigten sich eine IL-1 RA Überexpression im Aszites und das Aszitesvolumen als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben identifiziert.

Diese Ergebnisse müssen nun an einem grösseren Patientinnenkollektiv multizentrisch überprüft werden.

7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Tabellen:

- Tabelle 1:** Einteilung der Ovarialtumoren
- Tabelle 2:** Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms
- Tabelle 3:** Mitgliedern der IL-1 Zytokinefamilie
- Tabelle 4:** Prinzipien des Pyrosequencing
- Tabelle 5:** Charakteristika des Patientinnenkollektivs
- Tabelle 6:** Vergleich des Tumorbefalls und der operativen Massnahmen bei primären und rezidierten OC
- Tabelle 7:** Histologische Klassifikation der Ovarialkarzinome
- Tabelle 8:** Differenzierungsgrad der Ovarialkarzinome.
- Tabelle 9:** Rezidivfreies- und Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom
- Tabelle 10:** Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Alter
- Tabelle 11:** Einfluss des postoperativen Tumorrests auf das Überleben
- Tabelle 12:** Einfluss der Stadieneinteilung nach FIGO auf das Überleben
- Tabelle 13:** Überlebensunterschiede in Zusammenhang mit dem Tumormarker CA-125
- Tabelle 14:** Cox Regression-klinische Faktoren
- Tabelle 15:** Genotypen und Allelenhäufigkeiten von IL-1A und IL-1 B Promoter beim OC und CG
- Tabelle 16:** IL-1 A Genotypen in Zusammenhang mit den klinischen konventionellen Faktoren
- Tabelle 17:** IL-1 B Genotypen in Zusammenhang mit den klinischen konventionellen Faktoren
- Tabelle 18:** Univariate Kaplan-Meier Analyse und multivariate Cox Regression für prognostische Kovariaten beim OC
- Tabelle 19:** Faktorenanalyse/ IL-1 A Genotyp
- Tabelle 20:** Faktorenanalyse/ IL-1 B Genotyp
- Tabelle 21:** Vergleich der IL-1 α und IL-1 β Konzentrationen im Serum und Aszites beim primären und rezidierten OC
- Tabelle 22:** IL-1 α , IL-1 β und IL-1 RA Konzentrationen beim OC und CG

- Tabelle 23:** Übersicht der Expressionsanalysen innerhalb der Dignitätskollektiven
- Tabelle 24:** Mehrfachvergleichsanalyse nach Bonferonni
- Tabelle 25:** Vergleich der Zytokinkonzentration in Abhängigkeit von klinischen Faktoren-p Werte
- Tabelle 26:** Faktorenanalyse/ IL-1 Zytokine (ELISA)
- Tabelle 27:** Kaplan-Meier univariate Überlebensanalyse - Überleben in Abhängigkeit von IL-1 Expression im Serum und Aszites
- Tabelle 28:** Prognostische Relevanz von IL-1 für das Überleben
- Tabelle 29:** Genotypenhäufigkeiten und Expression der Zytokinen im Aszites und Serum beim OC
- Tabelle 30:** Genotypenhäufigkeiten und Expression der Zytokinen im Aszites und Serum beim CG
- Tabelle 31:** Allelenhäufigkeiten (IL-1 A –889 Situs, IL-1 B –511 Situs, IL-1 RN-Intron 2) beim OC in Vergleich mit CG-Literaturübersicht
- Tabelle 32:** Literaturübersicht-Expression von IL-1 bei Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen

Abbildungen

- Abb. 1:** Lokalisation der IL-1 Gene auf dem Chromosom 2
- Abb. 2:** Interaktion der Komponenten des IL-1 α Systems
- Abb. 3:** Interaktion der Komponenten des IL-1 β Systems
- Abb. 4:** Bindungsmöglichkeiten und das Bindungsverhalten von IL-1 α , IL-1 β und des IL-1-Rezeptorantagonisten (RA).
- Abb. 5:** Multiple Funktionen des IL-1 Zytokins
- Abb. 6:** Qualität des PCR Produktes
- Abb. 7:** Alter beim OC und CG
- Abb. 8:** Altersverteilung des Gesamtkollektivs
- Abb. 9:** Postoperativer Tumorrest
- Abb. 10:** Häufigkeitsverteilung der Tumorklassifikation nach pTNM
- Abb. 11:** Häufigkeitsverteilung der Tumorklassifikation nach FIGO
- Abb. 12:** Volumen des intraoperativ vorliegenden Aszites

- Abb. 13:** Überleben in Abhängigkeit vom Alter
- Abb. 14:** Rezidivfreies- und Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorrest
- Abb. 15:** Rezidivfreies- und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FIGO
- Abb. 16:** Rezidivfreies- und Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Aszites
- Abb. 17:** Pyrogrammen-Haplotypen am-889 IL-1 A Locus [T/C Übergang]
- Abb. 18:** Pyrogrammen-Haplotypen am-511 IL-1 B Locus [C/T Übergang]
- Abb. 19:** IL-1 A und IL-1 B Genotypen: Vergleich zwischen OC und CG
- Abb. 20:** Faktorenanalyse/ IL-1 A Genotyp: Komponentendiagramm
- Abb. 21:** Faktorenanalyse/ IL-1 B Genotyp: Komponentendiagramm
- Abb. 22:** Quantitativer Nachweis von IL-1 α und IL-1 β bei primären und rezidierten OC
- Abb. 23:** Streudiagramm-IL-1 β im Serum und Aszites beim OC
- Abb. 24:** Quantitativer Nachweis von IL-1 RA bei primären und rezidierten OC
- Abb. 25:** Erhöhte Expression von IL-1 RA im Serum und Aszites beim OC
- Abb. 26:** Expression von IL-1 β und RA beim OC im Vergleich mit CG
- Abb. 27:** Expression in Abhängigkeit von klinischen Faktoren beim OC
- Abb. 28:** Faktorenanalyse/ IL-1 Zytokine (ELISA):
Komponentendiagramm
- Abb. 29:** Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben in Zusammenhang mit IL-1 RA Expression im Aszites
- Abb. 30:** Sequenzdiagramme – Schätzung der Überlebenszeiten bei primären und rezidierten OC
- Abb. 31:** Unterschiedliche Expression von IL-1 β im Aszites in Abhängigkeit von IL-1 A Genotypen am –889 Locus
- Abb. 32:** Zytokinexpression in Abhängigkeit von IL-1 Genotypen
- Abb. 33:** Zytokinexpression in Abhängigkeit von IL-1 Genotypen beim OC in Vergleich zum CG

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAP	Cyclophosphamid, Adriamycin, Cisplatin
CASA	Cancer Associated Serum Antigen
CG	Kontrollgruppe
CI	Konfidenzintervall
CSF	Colony Stimulating Factor
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ELISA	Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay
EM	Endometriumkarzinom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GCIG	Gynaecological Cancer Intergroup
GINECO	Groupe Investigation Nationale Etude Cancer Ovaire
GOG	Gynecologic Oncology Group
HR	Hazard Ratio
ICON	International Collaborative Ovarian Neoplasm Group
IL-1 α	Interleukin 1 α
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-1 RA	Interleukin 1 Rezeptor Antagonist
IMO	Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms
5-JÜ	5-Jahresüberleben
NK	Natural Killer
NOGGO	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
OC	Ovarialkarzinom
OCA	Ovarialkarzinom assoziiertes Antigen
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
SCOTROC	Scottish Gynaecological Cancer Trials Group
SWOG	Southwest Oncology Group
TGF	Tumor Growth Factor
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Abkürzungsverzeichnis

VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
ZC	Zervixkarzinom

10. Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

|

9. Danksagung

Als erstes möchte ich meiner Familie, meiner Mutter, meinem Vater und meiner Schwester, herzlich dafür danken, dass sie auf so Vieles verzichtet haben um mir mein Studium und meine Dissertation zu ermöglichen.

Ganz besonders möchte ich meinem Doktorvater, PD Dr. med. J. Sehouli danken, für die Überlassung des Themas und die Anregungen und Hilfe bei der Fertigstellung und Durchsicht dieser Arbeit.

Besonderen Dank an Frau Dr. med. Dominique Könsgen-Mustea und Herrn Dr. med. Alexander Mustea für die grosse Hilfe bei der Strategie dieser Arbeit. Weiterhin danke ich Frau Dr. Ioana Braicu für die tolle Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich ausserdem bei Frau Josephine Carandan für die Hilfe beim Erlernen und Durchführen der ELISA-Methodik.

Einen herzlichen Dank an Herrn Dipl. Ing. J. Pachaly für die wertvolle Hilfe und die Anregungen bei der statistischen Auswertung.

Herrn Werner Pohl möchte ich von ganzem Herzen für seine Motivation und seinen liebevollen Beistand danken.

Erklärung:

Ich, Ionela Cristina Pirvulescu, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Expression und Polymorphismus von IL-1 α und IL-1 β bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

12.Dezember 2006