„Multimodales Management maligner Ovarialtumore“

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Jalid Sehouli
geboren am 19. April 1968 in Berlin

Präsidenten: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek
Prof. Dr. D. Lenzen

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht am: 31.03.2004

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Köhler

2. Prof. Dr. med. R.Kreienberg

Datum des öffentlich-wissenschaftlichen Vortrages: 17.01.2005

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 4
1.1 Epidemiologische Kennzahlen ... 5
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren ... 5
1.2.1 Menopausenstatus ... 7
1.2.2 Paritätsstatus ... 7
1.2.3 Orale Kontrazeptiva ... 7
1.2.4 Hormonersatztherapie ... 8
1.2.5 Infertilität ... 8
1.2.6 Sterilitätsbehandlung ... 9
1.2.7 Rauchen ... 9
1.3 Histologie ... 9
1.4 FIGO-Kassifikation ... 11
1.5 Etablierte und experimentelle Prognosefaktoren ... 14
1.5.1 Tumorstadium ... 14
1.5.2 Histologischer Typ ... 15
1.5.3 Grading ... 15
1.5.4 Alter ... 16
1.5.5 Allgemeinzustand ... 16
1.5.6 Postoperativer Tumorrest ... 17
1.5.7 Lymphknotenstatus ... 17
1.5.8 Aszites ... 18
1.5.9 Tumormarker (CA-125) ... 19
1.5.10 Hormonrezeptorstatus ... 19
1.5.11 PAI-1, MMP ... 20
1.5.12 CD24 ... 20
1.5.13 Ploidie und DNA-Index ... 20
1.5.14 Zytokine ... 21
1.5.15 HER-2/neu ... 21
1.5.16 P53-Tumorsuppressorgen ... 22
1.5.17 COX-2 ... 22
1.5.18 VEGF ... 23
1.6 Screening ... 23
1.7 Diagnostik ... 24
1.8 Operation ... 25
1.8.1 Primäroperation ... 25
1.8.2 Intervalloperation ... 27
1.8.3 Rezidivoperation ... 28
1.9 Zytostatische Therapie ... 29
1.9.1 First-line Therapie ... 29
1.9.2 Behandlung der fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/IV) ... 29
1.9.3 Behandlung der Frühstadien (FIGO I/II) ... 31
1.9.4 Aktuelle Studienkonzepte ... 32
1.9.5 „Dreierkombinationen“ ... 32
1.9.6 Dosisdichteerhöhung ... 34
1.9.7 Intraperitoneale Chemotherapie ... 35
1.10 Rezidivtherapie ... 36
2 Eigene Arbeiten ... 39
2.1 Risikofaktoren/Prognosefaktoren ... 39
2.2 Diagnostik ... 45

2.3 Therapie ... 49
2.3.1 Operation ... 49
2.3.2 Chemotherapie ... 50
2.4 Nachsorge ... 58
3 Diskussion ... 61
3.1 Risiko- und Prognosefaktoren ... 61
3.2 Diagnostik ... 63
3.3 Therapie ... 66
3.3.1 Operation ... 66
3.3.2 Chemotherapie ... 68
3.4 Nachsorge ... 76
4 Zusammenfassung ... 79
5 Abkürzungsverzeichnis ... 85
6 Literaturverzeichnis ... 86
7 Danksagung ... 119
8 Eidestattliche Erklärung ... 120

1 Einleitung

Das Ovarialkarzinom ist das 4. häufigste Malignom der europäischen Frau, nimmt aber mit seiner schlechten Prognose den 1. Platz in der relativen Mortalitätsstatistik der gynäkologischen Malignome ein [Land Seite 1 von 145 is et al/1999, Pecorelli et al/Annual Report 2001]. In Deutschland erkranken jährlich ca. 8000 Frauen an einem Ovarialkarzinom, wobei wegen fehlender Vorsorgemöglichkeiten mindestens 75% der Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose bereits ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium III oder IV mit extrapelvinen Metastasen aufweisen.
Ein effektives Screening für das Ovarialkarzinom ist trotz breiter Verfügbarkeit von Sonographie und dem Tumormarker CA-125 nicht möglich, da die Sensitivität und Spezifizität bei gleichzeitig sehr geringer Prävalenz des Ovarialkarzinoms zu gering sind [Jacobs et al/ 1990, 1998, Low et al/ 1999].
Neuere Studien versuchen mittels molekularbiologischer Marker (z.B. mit BRCA-1 und 2-Mutation) das „Risikokollektiv“ besser zu charakterisieren.
Mittels der Micro-array Technik werden so genannte „Genetische Fingerprints“ auf Gen- oder Proteinebene analysiert [Petricoin et al/ Lancet 2002]. Dieser Ansatz wird potentiell die Möglichkeiten eines Screenings entscheidend verbessern können.
Ein anderer Ansatz ist die Identifikation prädisponierender genetischer Faktoren, wie der Nachweis einer BRCA-1 Mutation [Boyd et al/1997], p-53 Status [Reles et al/1999] oder Polymorphismen verschiedener Zytokine [Sehouli et al/2003-2].
Bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Ovarialtumoren kommen neben der klinischen Untersuchung, bildmorphologische (z.B. Sonographie, MRT) und serologische (z.B. CA-125) Untersuchungstechniken zum Einsatz [Ricke et al/2001, Sehouli et al/2003-1].
Bereits Meigs [1934] und Munnel (1968) konnten zeigen, dass Patientinnen von einer maximalen Tumorresektion profitieren. Griffith [1975] und Hoskins [1993,1994-1] und die Metaanalyse von Bristow [2002] konnten ebenfalls valide belegen, dass der postoperative Tumorrest den wichtigsten klinischen Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom darstellt.
Verschiedene Arbeitsgruppen propagieren den Nachweis epithelialer Zellen im Knochenmark oder peripheren Blut mit Zytokinmarker als „neuen“ Prognosefaktor [Braun et al/2001]. Aufgrund der meist widersprüchlichen und ungenügenden Daten hat sich aber dieser Prognosefaktor bisher nicht etablieren können.
Die systemische Chemotherapie stellt die zweite wichtige Therapiesäule des multimodalen Therapieansatzes beim Ovarialkarzinom dar, da das Ovarialkarzinom allgemein als sehr chemotherapiesensibel mit hohen Ansprechraten gilt. Die Kombinationstherapie Paclitaxel und Platin (Cisplatin/Carboplatin) gilt aufgrund verschiedener Resultate europäischer und amerikanischer Studien entsprechend dem Evidence Based Medicine Levels I als internationaler Standard der primären Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (GOG 111, GOG 158, OVAR 5).
Verschiedene Arbeitsgruppen versuchen im Rahmen neuer Studien z.B. durch Hinzunahme einer dritten Substanz [du Bois et al/1999] oder durch Modifaktion des Therapieregimes [Sehouli et al/2002-3] die Effektivitätsdaten in der adjuvanten Behandlungssituation weiter zu steigern.
Auch beim Ovarialkarzinomrezidiv spielt die systemische Chemotherapie eine besondere Rolle. In den letzten Jahren konnten sich verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen für die Rezidivtherapie etablieren. Wurden diese früher meist als Monotherapie appliziert, werden in aktuellen Studien immer häufiger Kombinationstherapien eingesetzt [Parmar et al/2003, Sehouli et al/2003-5]. Hierbei ist die Verbesserung der Lebensqualität und der progressionsfreien Überlebensraten besonders zu berücksichtigen [Sehouli et al/2003-9].

Dank neuer molekularbiologischer Techniken werden das Wissen und das Verständnis der Tumorbiologie des Ovarialkarzinoms weiter zu nehmen.
Die Entwicklung multimodaler Ansätze verspricht eine weitere Optimierung der Therapieergebnisse bezüglich der Lebensqualität und den Überlebensraten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Im folgenden Abschnitt werden diese verschiedenen Aspekte im Einzelnen besprochen. Es werden Studien unserer Arbeitsgruppe zu der gesamten Thematik dargestellt und diskutiert.

1.1 Epidemiologische Kennzahlen

Das Ovarialkarzinom ist das 4. häufigste gynäkologische Malignom der Frau in Deutschland. Etwa 7400 Frauen erkranken jährlich an einem Ovarialkarzinom. Die Erkrankungsraten sind über die letzten 20 Jahre in Deutschland konstant geblieben. Mit einer Inzidenzrate von 14 Erkrankungen pro 100 000 Frauen liegt Deutschland im europäischen Mittelbereich, wobei sich in Europa ein Nord-Süd Gefälle beobachten lässt. Hierbei finden sich die höchsten Inzidenzen in den skandinavischen Ländern (Dänemark, Finnland, Schweden) sowie Großbritannien und Irland, die niedrigsten in Südeuropa (Portugal, Griechenland, Spanien, Italien) [Quelle: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002]. Weltweit finden sich die höchsten Inzidenzen in den industrialisierten Ländern Europas, Nord-Amerikas und Skandinaviens, seltener in Asien und Afrika [SEER/2003, Parkin et/1992, Riman et al/1998, Holschneider et al/2000].
In verschiedenen Studien zeigten sich geringere Inzidenzraten unter Frauen afrikanischer, asiatischer und hispanischer Herkunft im Vergleich zu Frauen nord-amerikanischer Herkunft [Weiss et al/1977,1978], sowie Frauen afrikanischer und karibischer Herkunft im Vergleich zu Frauen britischer Herkunft [Grulich et al/1992].

Am häufigsten wird das Ovarialkarzinom im Alter zwischen 50 und 59 Jahren diagnostiziert [Scharf et al/2002]. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms erhöht sich jedoch mit steigendem Alter. Für Frauen mit einem Alter von 75 Jahren liegt die Inzidenz des Ovarialkarzinoms bei etwa 62-65 auf 100 000 Frauen [SEER/2003].
Während Frauen mit Primärdiagnose eines Frühstadiums (FIGO I) sich meist im fünften Lebensjahrzehnt befinden, liegt die höchste Inzidenz der Frauen mit einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III/IV) eher im sechsten Lebensjahrzehnt [Quelle: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002, www.seer.cancer.gov/2003].

Die Mehrzahl der Frauen (75%) präsentiert zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium FIGO III oder IV. Aufgrund der schlechten Prognose nimmt das Ovarialkarzinom die 1. Stelle in der Mortalitätsstatistik aller gynäkologischen Malignome ein. Die Mortalitätsrate liegt bei 11 von 100 000 Frauen jährlich. Die relative 5-Jahresüberlebensrate liegt bei etwa 35% [Pecorelli et al/FIGO Annual Report 2001].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Trotz Fortschritte im Verständnis der Tumorbiologie des Ovarialkarzinoms ist die Ätiologie noch weitgehend unklar. Die Karzinogenese des Ovarialkarzinoms scheint durch genetische, endokrinologische und andere Einflüsse multifaktoriell bedingt zu sein.
In der Literatur werden folgende Theorien zur Ätiologie des Ovarialkarzinoms kontrovers diskutiert:
1) Ähnlich wie bei einigen anderen soliden Tumoren scheint die Ernährung (übermässiger Verzehr von gesättigten Fettsäuren) auch einen Einfluss auf die Induktion eines

Ovarialkarzinoms zu spielen [Risch et al/1994]. In verschiedenen Studien wird in diesem Zusammenhang Übergewicht als Risikofaktor deklariert. In einer niederländischen Kohortenstudie an 62573 Frauen und einer Nachbeobachtung von 7,3 Jahren entwickelten 172 Frauen ein Ovarialkarzinom. Hiernach waren Körpergröße und- gewicht mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert [Shu et al/1989, Schouten et al/2003]. In den publizierten Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien sind die Aussagen zur Risikoerhöhung durch verschiedene spezifische diätetische Faktoren, wie Milch, Laktulose, Galaktose, Cholesterin, inkonsistent [Cramer et al 1989, Mettlin et al/1990Risch et al/1994, Garland et al/1995, Helzlsouer et al/1996, Fairfield et al/2001].

2) Ein retrograder Transport von Karzinogenen, wie z.B. Talkum oder Asbest, über die Vagina durch die Tuben soll ebenfalls ein Ovarialkarzinom hervorrufen [Harlow et al/1992]. In der Metaanalyse von Huncharek (2003) et al wurden insgesamt 11933 Frauen aus 16 Studien analysiert. Für das Gesamtkollektiv konnte eine 33%ige (95%KI: 1,16-1,45), Risikoerhöhung beobachtet werden. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung lag nicht vor [Huncharek et al/2003].

Weitere Analysen machten aber einen möglichen Selektionsbias der Ergebnisse aus.
So zeigten sich in klinikbasierten Studien in Kontrast zu populationsbasierten Studien kein Zusammenhang zwischen Talkum und Ovarialkarzinom (RR: 1,19/ 95%KI: 0,99-1,41 vs. 1,38/95%KI: 1,25-1,52). Gertig et al untersuchten im Rahmen der „The Nurses Health Study“ ebenfalls den Einfluss von Talkumkontakt und konnte nur für die Subgruppe der serösen Ovarialkarzinomen (RR: 1,40, 95%KI: 1,02-1,91), aber nicht für das Gesamtkollektiv der epithelialen Ovarialkarzinome [RR: 1,09, 95%KCI: 0,86-1,37] signifikante Ergebnisse beobachten [Gertig et al/2000].

3) Bei nur ca. 5% der Patientinnen liegt eine bekannte „genetische Veranlagung“ vor (BRCA1/2) [Boyd et al/ 2001]. Eine familiäre Häufung von Ovarialkarzinomen wird als Ovarialkarzinom-Syndrom bezeichnet. Frauen mit einer Mutation des BRCA 1-Gens haben ein Lebenszeitrisiko an Ovarialkarzinom zu erkranken von etwa 40 %. Im Falle des BRCA 2-Gens ist das Risiko mit 25 % erhöht [Jacobs et al/ 1996, Narod et al/2001]. Ovarialkarzinome treten ebenfalls vermehrt mit kolorektalem Karzinom und Endometriumkarzinom auf (Lynch-Typ-II-Syndrom) [NIH 1994, Marra et al/1995]. Neuere Studien untersuchen in den Tumorbiopsaten verschiedene Tumorsuppressorgene und Onkogene [Matias-Guiu et al/1998, Aunoble et al/2000]. Hierzu zählen auch Genalterationen, die z.B. durch Mutationen des p53-Genes vermittelt sind [Aunoble et al/2000]. Weitere Mutationen oder Überexpressionen von Onkogenen, wie c-myc, K-ras, AKT-2, PIK3CA, e-erb2, und EEF1A2, sind Gegenstand weiterer Studien [Aunoble et al/2000, Feeley et al/2001].

4) Die „Ovulationshypothese“ von Fathalla (1971) postuliert einen kausalen Zusammenhang zwischen wiederholten Ovulationen und der Entstehung eines Ovarialkarzinoms. Danach induzieren die Ovulationsprozesse im Oberflächenepithel „Mikrotraumen“, die dann auf Basis spontaner Mutationen und fehlerhafter Reparaturprozesse zur Karzinomentwicklung führen können. Die Mitogenesis kann selbst mitogen wirken [Testa et al/1994]. Hierdurch könnten die protektiven Faktoren Gravidität, Stillen und orale Kontrazeptiva ihre Erklärung finden [Holschneider et al/2000]. So beschreiben verschiedene Studien eine bis zu 50%ige Risikoreduktion durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva [Hankinson et al/1992, The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development/1987].

5) Die „Gonadotropinhypothese“ postuliert hingegen, dass permanent erhöhte Serumspiegel von Androstendionen, besonders von Dehydroepiandrosterone (DHEA), zu einer pathologischen Dauerstimulation des ovariellen Oberflächenepithels führen und damit zu einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom [Stadel et al/1975, Helzlsouer et al/1995].

Verschiedene Studien konnten ferner zeigen, dass sowohl Gonadrotopine als auch Steroidhormone mitogen wirken können [Osterholzer et al/1985, Kurbacher et al/1995, Konishi et al/1999, Zheng/2000].

In diesem Zusammenhang sind auch die folgenden Risikofaktoren zu diskutieren, wobei meist noch nicht klar ist, ob diese als unabhängige oder abhängige Variablen zu werten sind.

1.2.1 Menopausenstatus

In der Mehrzahl der größeren Fall-Kontroll-Studien zeigten sich bei Frauen mit einer frühen Menarche und späten Menopause kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom [Purdie et al/1995, Hankinson et al/1995, Rodriguez et al/1995, Franceschi et al/1991]. In der Analyse von Franceschi et al (1991), die 3 europäische Fall-Kontroll-Studien zusammen auswerteten, zeigte sich für Frauen mit einer Menopause nach dem 53. Lebensjahr im Vergleich zu Frauen mit einer Menopause vor dem 45. Lebensjahr eine Verdopplung des relativen Risikos [Franceschi et al/1991].

1.2.2 Paritätsstatus

Die Bedeutung der Schwangerschafts- und Geburtenrate hinsichtlich des Risikos an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, ist von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht worden. Hierbei fand sich in der Mehrzahl der Untersuchungen mit Populationen aus Europa, Asien und USA ein vermindertes Erkrankungsrisiko bei höherer Geburtenrate [Whittemore et al/1992, Hartge et al/1994]. Insgesamt zeigt sich eine 40% Risikoreduktion mit der ersten Geburt und 10-15% Risikoreduktion mit jeder weiteren Geburt. In der Übersichtsarbeit von Whittemore et al wurden insgesamt 12 amerikanische Fall-Kontroll-Studien analysiert. Hierbei zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Frauen mit nur einer Geburt im Vergleich zu Frauen mit mehr Geburten (RR: 0,47, 95%KI: 0,40-0,56). Eine prospektive Studie von Hankinson et al mit über 100 000 untersuchten Frauen, zeigte vergleichbare Ergebnisse [Hankinson et al/1995]. Hartge et al veröffentlichten 1994 die Ergebnisse von 7 Fall-Kontroll-Studien (5359 Frauen in der Kontroll- und 1122 Frauen in der Beobachtungsgruppe) des National Cancer Institutes [Hartge et al/1994]. Auch hier konnte der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen der Geburtenzahl und dem Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden: Nullipara RR=2,4 (95%KI:2,0-2,9), 1-2 Para: RR=1,6 (95%KI: 1,4-1,9) und >2 Para: RR=1. Die Effekte von Aborten und Interruptionen sind bisher noch unklar und sollten weiter untersucht werden.

1.2.3 Orale Kontrazeptiva

Der Effekt von oralen Kontrazeptiva (OK) auf das Krebsrisiko ist in einer Vielzahl von retrospektiven, epidemiologischen Studien untersucht worden. In der Regel wurden in den vorgestellten Studien „High-dose-orale Kontrazeptiva“ eingesetzt.
Hierbei zeigt sich übereinstimmend ein protektiver Effekt bei steigender Einnahmedauer von oralen Kontrazeptiva. In einer britischen Kohortenstudie von Vessey et al wurde dieser Effekt bei insgesamt 15 292 Frauen untersucht [Vessey et al/1995]. Die Analyse zeigte für Frauen, die über einen Zeitraum von 8 Jahren orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, eine statistisch signifikante Risikoreduktion an ein Ovarialkarzinom zu erkranken (RR: 0,4/ 95%KI: 0,2-0,8). Weitere Studien, wie die australische Studie von Hankinson et al, konnten dieses Ergebnis bestätigen (RR: 0,29/ 95%KI: 0,21-0,40 bei 10 Jahre OK-Einnahme) [Hankinson et al/1995, Chiaffarino et al/2001]. Der Zusammenhang zwischen Geburtsrate

und der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms für BRCA1- und BRCA2-Träger konnte ebenfalls gezeigt werden [Narod et al/1998].
Ob das Stillen einen protektiven Faktor für das Erkrankungsrisiko darstellt ist bisher nur ungenügend untersucht worden. In der Literatur finden sich hierzu kontroverse Ergebnisse [Chiaffarino et al/2001].

1.2.4 Hormonersatztherapie

In der Literatur sind unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses einer Hormonersatztherapie auf das Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom publiziert worden. In einer Meta-Analyse von Garg et al wurden alle Publikationen, die zwischen 1966 und 1997 zu diesem Thema veröffentlicht wurden, eingeschlossen. Hierbei zeigte sich ein leicht erhöhtes Risiko für Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhalten hatten (Odds Ratio: 1,15, 95%KI: 1,05-1,27). Bei Frauen, die über 10 Jahre lang eine Hormonersatztherapie erhalten hatten, erhöhte sich das Risiko auf 1,27 (95%KI: 1,00-1,61) [Garg et al/1998].
Die Arbeitsgruppe um Rodriguez führte eine weitere große prospektive Studie zu diesem Thema durch. Es zeigte sich bei Frauen, die eine langjährige Östrogenersatztherapie erhalten haben, im Vergleich zu Frauen ohne Hormonsubstitution, eine 70% Erhöhung des Risikos an ein Ovarialkarzinom zu erkranken. Des Weiteren fand sich eine erhöhte Mortalitätsrate unter den Frauen mit Ovarialkarzinom und über 10-jähriger Östrogensubstitution auf einen Wert von 1,23 (95%KI: 1,06-1,43) [Rodriguez et al/2001]. In einer Studie von Purdie et al wurden insgesamt 793 Frauen untersucht. Es zeigte sich ein um 20% erniedrigtes Risiko bei Frauen ohne Hormonersatztherapie im Vergleich zu Frauen mit einer Hormonersatztherapie. Hierbei war die kombinierte Östrogen-Progesteron Ersatztherapie mit einem leicht erhöhten Risiko im Vergleich zur alleinigen Östrogenersatztherapie verbunden: 1,34, 95%KI: 0,8-2,3 vs. 1,27, 95%KI: 0,9-1,9 [Purdie et al/2001]. Der Einfluss einer Hormonersatztherapie auf das Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom sollte in weiteren Studien untersucht werden. Hierbei sind verschiedene Einflussfaktoren wie Präparatetyp, Dauer und Dosis der Hormonsubstitution zu berücksichtigen.

1.2.5 Infertilität

Der Einfluss einer Infertilität auf das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken ist in verschiedenen Studien nachgegangen worden.
Die Unterscheidung der „realen“ infertilen Frau und der fertilen Nulligravida sind für die Interpretation der Studienergebnisse entscheidend und beschreiben sogleich die methodischen Schwierigkeiten derartiger Studien.
Die zu diesem Thema publizierten Untersuchungen zeigen tendenziell einen Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Infertilität und einer Risikoerhöhung an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. In der Metaanalyse von Whittemore wurde aus 3 Studien eine Subgruppe von Nulligravidae mit über 15-jährigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr identifiziert. Die Analyse ergab ein relatives Risiko von 2,4 (95%KI: 2,1-20,4) für ein Ovarialkarzinom [Whittemore et al/1992]. Ähnliche Ergebnisse fanden Purdie et al, wobei das relative Risiko bei 1,21 (95%KI: 0,83-1,77) lag [Purdie et al/2003]. Eine australische Kohortenstudie untersuchte insgesamt 4794 Frauen einer Fertilitäts-Klinik, die keine Hormontherapie erhalten hatten. Das relative Risiko des gesamten Kollektivs betrug 1,62 (95%KI: 0,52-5,05), das relative Risiko des Subkollektivs der Frauen mit ungeklärter Infertilität lag deutlich höher bei 19.19 (95%KI: 2,23-165) [Banks et al/1997]. Diskutiert wird auch, dass die Infertilität als Symptom des frühen Ovarialkarzinoms gedeutet werden könnte [Venn et al/1995].

1.2.6 Sterilitätsbehandlung

Ob Frauen mit einer Sterilitätsbehandlung ein höheres Risiko aufweisen an ein Ovarialkarzinom zu erkranken ist bisher nicht eindeutig geklärt. Bei der Mehrzahl der Studien, die diese Fragestellung untersucht haben, zeichnet sich aber ein Trend für diese Assoziation ab. Ingesamt ist aber kritisch anzumerken, dass die Nachbeobachtungszeiten häufig zu kurz, um den Effekt einer Sterilitätsbehandlung auf das Krebsrisiko sicher beurteilen zu können. Des Weiteren erscheint hierbei die unabhängige Beurteilung dieses Faktors erschwert. So konnten Banks et al in ihrer Metaanalyse den Effekt der Sterilitätsbehandlungen auf das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken auf den eigentlichen Einfluss der Infertilität der betroffenen Frauen zurückführen [Banks et al/1997]. In einer Studie von Rossing et al wurden insgesamt 3837 infertile Frauen untersucht. Neun von 11 Frauen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt waren, hatten zuvor eine Clomifen-Therapie erhalten. Das relative Risiko an ein Ovarialkarzinom zu erkranken lag bei Frauen mit Clomifen-Therapie über eine Dauer von 12 Zyklen bei 3,1 (95%KI:1,4-5,9) [Rossing et al/1994]. In einer israelischen Fall-Kontroll-Studie von Shushan et al zeigte die Analyse verschiedener Sterilitätsbehandlungen bei einer Behandlung mit hMG (human Menopausal Gonadotrophin) eine jedoch nicht-signifikante Erhöhung des Risikos an ein Ovarialkarzinom zu erkranken [Shushan et al /1996]. Andere Studien konnten diesen Effekt aber nicht nachweisen [Irwin et al/1991, Rossing et al/1994]. Auch in der Studie von Venn et al an 29.656 Frauen mit einer Sterilitätsbehandlung fand sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein erhöhtes Vorkommen von Ovarialkarzinomen [Venn et al/1999].

1.2.7 Rauchen

In einzelnen Studien fand sich bei Raucherinnen ein erhöhtes Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [Doll et al/1980, Purdie et al/1995, Marchbanks et al/2000, Zhang et al/2004].
In einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten Zangh et al den Zusammenhang von Rauchen und Ovarialkarzinom. Es zeigten sich keine Korrelationen zwischen Zigarettenrauchen und epithelialen Ovarialkarzinomen. Nur für die Subgruppe der muzinösen Ovarialkarzinome wurden signifikante Unterschiede beobachtet.
Bei Frauen, die weniger als 1 Zigarettenpackung pro Tag rauchten lag das Risiko bei 1,4 (95%KI: 0,6- 3,5), bei Frauen, die mehr als 1 Packung konsumierten bei 2,9 (95%KI: 1,2-7,5) [Zhang et al/2004]. Marchbanks et al machten ähnliche Bebachtungen bei muzinösen Ovarialkarzinomen [Marchbanks et al/2000].

1.3 Histologie

Die Ovaroberfläche besteht aus einfachem kubischem Epithel. Sowohl histologisch als auch immunhistochemisch finden sich sehr große Ähnlichkeiten zwischen dem Oberflächenepithel des Ovars und das des Peritoneums, da sich beide Gewebe entwicklungsgeschichtlich vom Zölomepithel (Müller-Epithel) ableiten.
Das sog. Stroma ovarii wird vom Oberflächenepithel durch die Tunica albuginea abgegrenzt, welche eine faserreiche Bindegewebsschicht darstellt. Die Follikel des Ovars zeigen stets verschiedene Reifestadien und sind in der Substantia corticalis lokalisiert.
Beim Ovarialkarzinom lassen sich verschiedene histopathologische Typen unterscheiden, die nach ihrem Ursprungsgewebe in epitheliale Tumoren, Keimstrangtumoren und Keimzelltumoren eingeteilt werden [Blühmke/1995].
Die epithelialen Tumoren nehmen mit ca. 90% den größten Anteil der malignen Ovarialtumore ein. Das seröse Zystadenokarzinom stellt mit etwa 40-75% den häufigsten histologischen Typ dar [Pecorelli et al/Annual Report 2001].

Die muzinösen und endometroiden Tumoren machen jeweils 10% der Ovarialtumoren aus. Seltenere Formen sind das klarzellige Karzinom (5% aller Ovarialtumoren), der maligne Brennertumor (2% aller Ovarialtumoren) und das undifferenzierte Karzinom (5-10% aller Ovarialtumoren), welches wegen seiner ausgeprägten Anaplasie keine histogenetische Zuordnung erlaubt.
Verschiedene Studien beschreiben eine signifikant höhere Platinresistenz und Gesamtprognose für Patientinnen mit muzinösen und klarzellige Ovarialkarzinome [Hess et al/2003, Enomoto et al/2003].
Die Keimstrangtumoren machen insgesamt etwa 6% aller Ovarialtumoren aus. Man unterteilt sie in Granulosa-, Thekazelltumoren, Androblastome und Gynandroblastome. Granulosazelltumoren machen mit 95% den weitaus größten Anteil in dieser Gruppe aus [Evans et al/1980, Young et al/1992] und zeigen in fortgeschrittenen Tumorstadien ähnliche klinische Verläufe wie Ovarialkarzinome [Sehouli et al/2004-1].
Nur zwei Prozent aller malignen Ovarialtumoren lassen sich histogenetisch den Keimzelltumoren zuordnen. Zu ihnen werden das Dysgerminom und das Chorionkarzinom gezählt [Blümke/1995].

Entsprechend der WHO-Klassifikation werden folgende histogenetische Gruppen der malignen Ovarialtumoren unterschieden [Scully et al/1999]:

A Seröse Karzinome
B Muzinöse Karzinome
C Endometrioide Karzinome
D Klarzellige Karzinome (mesonephroide)
E Transitionalzellige Karzinome, Brenner Tumore
F Plattenepithelkarzinome
G Epitheliale Mischtumore
H Undifferenzierte Karzinome

Tab. 1: TNM und FIGO Klassifikation maligner Ovarialtumoren [UICC 2001]

TNM	Ovar	FIGO
T1 T1a T1b T1c	Begrenzt auf Ovarien, Ein Ovar, Kapsel intakt Beide Ovarien, Kapsel intakt Kapselruptur, Tumor an Oberfläche, maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung	I IA IB IC
T2 T2a T2b T2c	Ausbreitung im Becken Auf Uterus oder Tube(n) Andere Beckengewebe Und maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung	II IIA IIB IIC
T3 und/oder N1 T3a T3b T3c und/oder N1	Peritonealmetastases jenseits Becken und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen Mikroskopische Peritonealmetastasen Makroskopische Peritonealmetastasen ≤ 2 cm Peritonealmetastasen > 2 cm und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen	III IIIA IIIB IIIC
M1	Fernmetastasen (ausgenommen Peritonealmetastasen)	IV

Prinzipiell gibt es für jede epitheliale Differenzierungsrichtung des ovariellen Oberflächenepithels – analog zu den invasiven Karzinomen – auch eine Borderline-Kategorie. Seröse Borderlinetumore (BOT) machen etwa 55% aller Borderlinetumore aus [Fox/1989]. Die Prognose im Stadium I ist exzellent, das 15-Jahres-Gesamtüberleben wird mit 99% angegeben 8, 25]. Die Überlebensraten fallen bei Nachweis extrapelviner Tumormanifestationen Stadium III) auf 30-50% [Bell et al/1990, Adam et al/1990, Kaern et al/1993, Rodriguez et al/2002, Sehouli et al/2002-1].
Muzinöse Borderlinetumore kommen mit ca. 40% [Fox/1989] etwas seltener als seröse BOT vor. Auch muzinöse Borderlinetumoren im Stadium I weisen hervorragende Überlebensraten auf. Kaern und Mitarb. berichten von einer 15-Jahres-Überlebensrate von 97%. Im Stadium III fällt jedoch diese Überlebensrate auf 64% [Kaern et al/1993].
Muzinöse Borderlinetumore können in einen endozervikalen (Müllerepithel) und ein intestinalen Typ eingeteilt werden [Dietel et al/2000-1, 2000-2]. Das Krankheitsbild des Pseudomyxoma peritoneii ist ausschliesslich mit dem intestinalen Typ assoziiert.
Ca. 5% der Borderlinetumore zeigen andere histologische Typen: mischzellig (2%), endometroid (2%), klarzellig (<1%) und atypisch proliferierende Brennertumoren (<1%) [Bell et al/1990, Kaern et al/1993]. Hierbei weisen klarzellige die schlechteste und endometroide die beste Prognose auf [Kaern et al/1993].
Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass seröse BOT nicht zwischen Adenom und Karzinom stehen sondern eine eigene Entität bilden. Die muzinösen BOT sind hingegen tatsächlich als Übergangsläsion zu betrachten [Rodriguez et al/2002].

1.4 FIGO-Kassifikation

Das FIGO- Staging (Féderation Internationale de Gynécologie et d`Obstétrique) bzw. die TNM-Klassifikation basieren auf klinisch-präoperativen, intraoperativ makroskopischen sowie histo- und zytopathologischen Befunden (siehe Tab. 2, Abb. 1+2).
Die Klassifizierung nach FIGO (1988) hat sich weltweit als wichtigstes Einteilungssystem etablieren können. Die FIGO-Klassifikation liefert wichtige prognostische Informationen und beeinflusst im klinischen Alltag die Indikation zu einer adjuvanten Therapie.

Der Kliniker muss nach Erhalt aller klinischen und histopathologischen Befunde die FIGO-Einstufung vornehmen [Makar et al/1995, Pecorelli et al/2001, Akahira et al/2001].

Grundvoraussetzung der Eingruppierung ist aber die Durchführung einer adäquaten und kompletten Operation. So muss bei nicht durchgeführter Lymphonodektomie in den FIGO-Stadien I und II bei etwa 25% von einem falsch niedrigen Stadium ausgegangen werden [Burghardt et al/1991, Sakurai et al/2002]
De Nachweis von malignen Zellen im Aszites oder Pleura kann in Einzelfällen sehr schwierig sein. Daher sollte darauf geachtet werden, dass stets grössere Mengen für die Untersuchung verwendet werden sollten, da die Gesamtzahl der malignen Zellen gering sein kann. Ferner wird die Treffsicherheit durch weitere Faktoren, wie die Erfahrung des Untersuchers und die eingesetzten Untersuchungsverfahren (z.B. DNA-Bildzytometrie, Immunzytochemie und AgNOR-Analyse) stark beeinflusst.
Die FIGO-Klassifikation birgt jedoch trotz ihrer großen klinischen Bedeutung erhebliche Unschärfen [Sehouli et al/2003-4]. So liegt sowohl bei Patientinnen mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen (unabhängig der Tumorgröße) als auch bei Patientinnen mit diffuser Peritonealkarzinose (mit Tumorknoten über 2 cm) ein FIGO-Stadium IIIc vor. Verschiedene Untersuchungen zeigen aber, dass sich die Tumorbefallmuster des FIGO IIIc hinsichtlich der Prognose erheblich unterscheiden. In einer Studie von Carnino et al zeigten sich z.B. deutlich bessere 3-Jahres-Überlebensraten und eine günstigere Prognose für Patientinnen im FIGO-Stadium IIIc mit Lymphknoten-Metastasen im Vergleich zu Patientinnen mit alleinigen Peritonealmetastasen bzw. peritonealen und retroperitonealen Metastasen: 3-Jahres-Überlebensrate: 46 % vs. 29 % vs. 12 % [Carnino et al/1997]. Di Re u. Mitarb. konnten eine ähnliche Beobachtung machen [Di Re et al/1996]. Die FIGO-Stadieneinteilung berücksichtigt diese unterschiedlichen Prognosegruppen jedoch nicht.

Tab. 2: FIGO- Klassifikation für maligne Ovarialtumore.

FIGO	Kriterien
I	Tumor begrenzt auf Ovar(ien)
Ia	Einseitig: Kapsel intakt, Oberfläche frei, kein Aszites
Ib	Beidseitig: Kapsel intakt, Oberfläche frei, kein Aszites
Ic	Kapselruptur; Tumor an Oberfläche; maligne Zellen im Aszites oder der Peritoneallavage
II	Ausbreitung im Becken
IIa	Beteiligung von Uterus und/oder Tube(n)
IIb	Weitere Lokalisationen im Becken
IIc	Stadium IIa oder IIb mit malignen Zellen im Aszites oder der Peritoneallavage
III	Ausbreitung über die Beckengrenzen hinaus; Peritonealkarzinose außerhalb des Beckens und/oder paraaortale/pelvine Lymphknotenmetastasen
IIIa	Mikroskopische Lymphknotenmetastasen
IIIb	Makroskopische Peritonealkarzinose ≤ 2 cm
IIIc	Peritonealkarzinose > 2 cm und/oder Lymphknotenmetastasen
IV	Fernmetastasen

Abb. 1: FIGO-Stadieneinteilung I und II

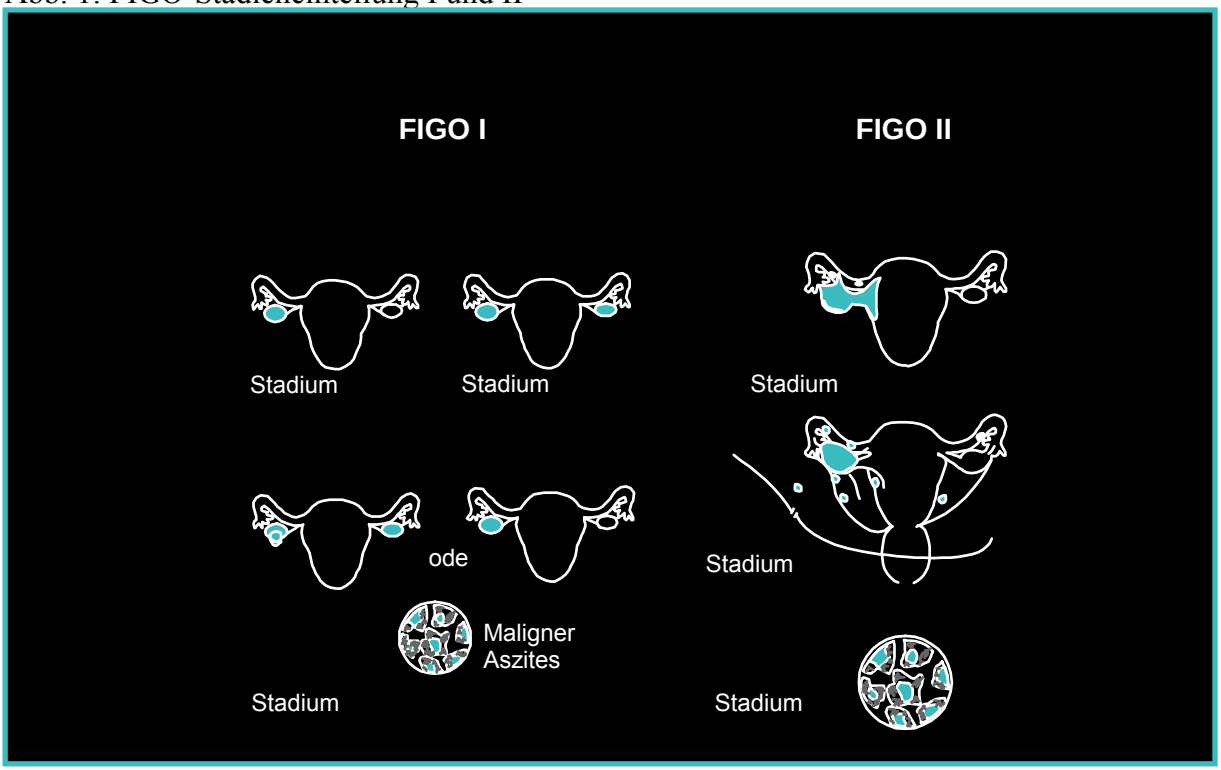
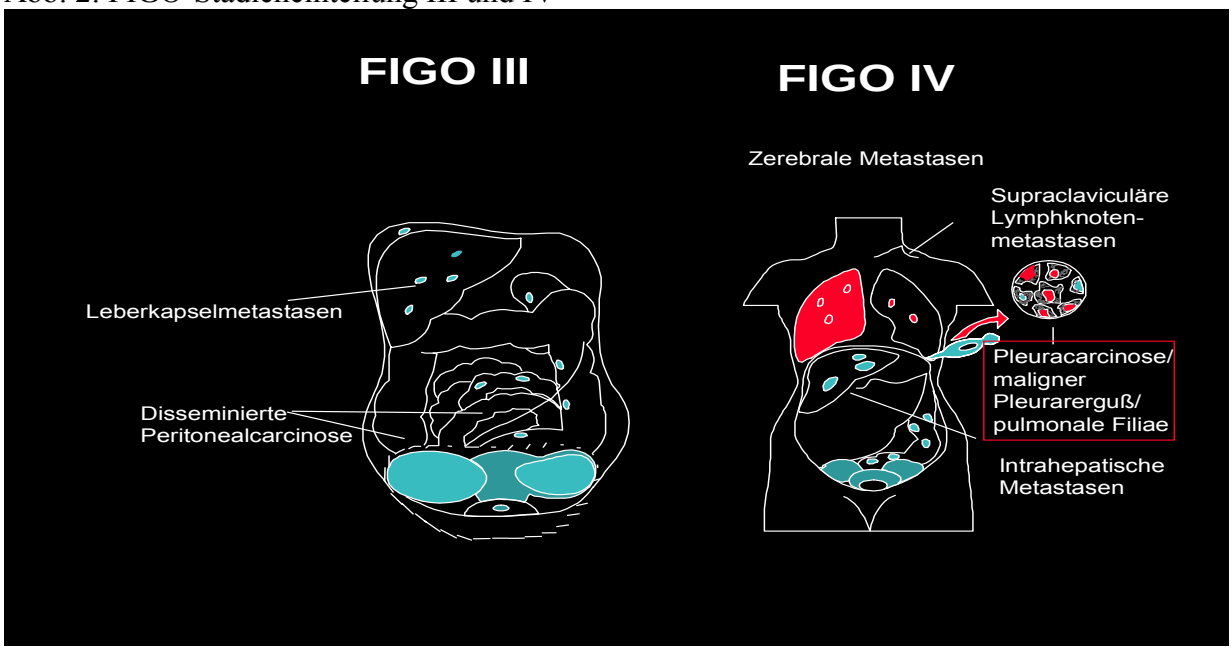


Abb. 2: FIGO-Stadieneinteilung III und IV



1.5 Etablierte und experimentelle Prognosefaktoren

Die Grundlage der heutigen FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms stellt die intraoperative und histopathologische Tumorausbreitung dar, welche wichtige Informationen zur Prognose liefern.
Eine Vielzahl von Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom bisher identifiziert worden, die jedoch aufgrund ungenügender Daten bezüglich ihres Stellenwertes als „echter" Prognosefaktor in der Literatur häufig kontrovers diskutiert werden. Mit dem kontinuierlich wachsenden Verständnis der Tumorbiologie des Ovarialkarzinoms und mit Hilfe neuer molekularbiologischer Techniken lassen sich zunehmend weitere potentielle Prognosefaktoren identifizieren, die jedoch meist noch auf die Bestätigung durch grössere Fallserien warten lassen.
Unter dem Begriff „Prognosefaktoren" versteht man per definitionem Merkmale z.B. eines malignen Tumors, die Informationen über den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung – und zwar unabhängig von der Therapie - liefern.
Demgegenüber informieren sog. „Prädiktive Faktoren" über das zu erwartende Ansprechen auf eine bestimmte Therapie (z.B. systemische Chemotherapie).

Die folgende Zusammenstellung der einzelnen Faktoren erhebt nicht den Anspruch auf absolute Vollständigkeit und konzentriert sich auf die gängigsten Variablen beim Ovarialkarzinom.

1.5.1 Tumorstadium

Verschiedene Studien mit multivariaten Analysen belegen die Bedeutung des Tumorstadiums für die Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom [Dembo et al/1990, Sevelda et al/1990, Vergote et al/1993, 2001]. In diesen Fallserien korrelieren die 5-Jahre Überlebensraten gut mit den Tumorstadien (Tab. 3).

Tab. 3: Überlebensraten in Abhängigkeit mit den Tumorstadien

Stadium	Stadium (%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	5-Jahres Überlebensrate (%)
I	24	95
II	6	65
III	55	14-30
IV	15	0-20

(American Cancer Society 2000) Annual Report 2000 Registry Database

Verschiedene Autoren berichten zwar von einer allgemeinen Prognoseverschlechterung durch eine Tumorruptur, in der multivariaten Analyse konnte aber diese Aussage nicht bestätigt werden [Dembo et al/1990, Sevelda et al/1990, Vergote et al/1993, 2001].
Danach kann geschlussfolgert werden, dass die Tumorkapselruptur alleine kein relevanter Prognosefaktor für das Ovarialkarzinom im Frühstadium darstellt. Insbesondere ist unklar, ob eine iatrogen verursachte Ruptur bzw. Kontamination (z.B. während einer Laparoskopie) dieselben tumorbiologischen Eigenschaften der Metastasierung besitzen wie eine tumorinduzierte Zellverschleppung. Unumstritten ist aber, dass jegliche Zellverschleppung während einer Operation vermieden werden sollte [Kindermann et al/1996].

Die exakte Erfassung des vorliegenden Tumorbefalls bei Erstdiagnose ist Grundlage für die Beurteilung der Prognose und hat Einfluss auf die adjuvante Behandlung. Ein positiver Lymphknotenstatus definiert das FIGO-Stadium IIIc. Die im klinischen Alltag verwendete FIGO-Klassifikation birgt jedoch erhebliche Unschärfen [Sehouli et al/2003-4]. So liegt sowohl bei Patientinnen mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen (unabhängig der Tumorgröße) als auch bei Patientinnen mit diffuser Peritonealkarzinose (mit Tumorknoten über 2 cm) ein FIGO-Stadium IIIc vor. Verschiedene Untersuchungen zeigen aber, dass sich diese unterschiedlichen Tumorbefallmuster des FIGO IIIc hinsichtlich der Prognose erheblich unterscheiden. In einer Studie von Carnino et al zeigten sich beispielsweise deutlich bessere 3-Jahres-Überlebensraten und eine günstigere Prognose für Patientinnen im FIGO- Stadium IIIc mit Lymphknoten-Metastasen im Vergleich zu Patientinnen mit alleinigen Peritonealmetastasen bzw. peritonealen und retroperitonealen Metastasen: 3-Jahres-Überlebensrate: 46% vs. 29% vs. 12% [Carnino et al/1997]. Di Re u. Mitarb. konnten eine ähnliche Beobachtung machen. Neue Klassifizierungssysteme sollten diese Unterschiede stärker berücksichtigen [di Re et al/1996]. Daher hat unsere Arbeitsgruppe ein Dokumentationssystem zur intraoperativen und histopathologischen Dokumentation des Ovarialkarzinoms (IMO) entwickelt [Sehouli et al/2003-4].

1.5.2 Histologischer Typ

Nach der WHO-Klassifikation wird das Ovarialkarzinom – sieht man von den Raritäten ab - in die großen Gruppen des serösen, muzinösen, endometrioiden, klarzelligen, transitionalen (Brenner- und Nicht-Brenner-Typ) und undifferenzierten Typen eingeteilt. Diese Vielfalt lässt schon vermuten, dass die morphologische Abgrenzung oftmals sehr schwierig ist und bei allen Unklarheiten repräsentative Tumorblöcke erfahrenen Referenzpathologen zugesendet werden sollten. Hinzu kommt, dass sich bei schlechter werdender Differenzierung die Gruppengrenzen immer mehr verwischen. Die Datenlage bezüglich der prognostischen Bedeutung des histologischen Typs ist sehr heterogen, auch spielt die Histologie bisher bei der Therapieentscheidung im klinischen Alltag keine Rolle. Dies ist aus tumorbiologischer Sicht jedoch problematisch, da sich die verschiedenen histologischen Typen molekularbiologisch und klinisch erheblich unterscheiden. Klarzellige und muzinöse Tumoren weisen eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären, und endometrioiden Karzinome und sprechen schlechter auf eine konventionelle platinhaltige Kombinationschemotherapie an [Silverberg/1989, Hess et al/2003, Enomoto et al/2003]. Aus diesen Gründen muss nachhaltig die Notwendigkeit betont werden, dass für Therapiestudien eine detaillierte histologische Befundung der malignen Ovarialtumoren eine Grundvoraussetzung sein sollte, da nur so differenzierte Therapieregime für die einzelnen histologischen Subgruppen entwickeln werden können.

1.5.3 Grading

Die Datenlage hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Gradings ist insgesamt sehr uneinheitlich. Gründe hierfür könnten der hohe subjektive Faktor und die Tatsache, dass sehr unterschiedliche Klassifizierungssysteme für die Einsstufung des Gradings zur Anwendung kommen. Außerdem wurde in den publizierten Studien nicht einheitlich eine zentrale histopathologische Begutachtung vorgenommen.
Die beiden wesentlichen Gradingsysteme stellen das WHO-Schema und die Gradingklassifikation nach Silverberg dar. Die Einstufung nach Silverberg, welches auf einen Score basiert, der zytologische, histoarchitekturelle und proliferationskinetische Parameter erfasst, scheint dem älteren WHO-Schema sowohl in seiner Aussage als auch in der Reproduzierbarkeit überlegen zu sein.

Einige Untersuchungen schreiben dem Grading eine Bedeutung nur in den frühen Tumorstadium FIGO I-II zu, nicht jedoch bei fortgeschrittenen Erkrankung, andere Studien konnten diesen Unterschied nicht bestätigen [Dembo et al/1990, Mayr et al/2000].

1.5.4 Alter

In verschiedenen Studien, die das Alter unter dem Aspekt der prognostischen Aussagefähigkeit diskutieren, wurden oftmals unterschiedliche Altersgrenzen verwendet [Bruchim et al/2001].
In einer Studie von Vergote et al wurden 1545 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom des Stadium I untersucht (Altersgrenze: 50 Jahre) und kein Einfluss auf das rezidivfreie Überleben beobachtet (Odds Ratio: 1,02 / 95%KI: 1,00–1,03) [Vergote et al/2001].
Nach einer Metaanalyse von Thigpen et al (1993) an 2123 Patientinnen, die im Rahmen von sechs randomisierten Studien der GOG behandelt wurden, zählt das Alter neben dem Performance Status und dem postoperativen Tumorrest zu den wichtigsten Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in dieser Untersuchung bei 64% für Patientinnen mit einem Alter jünger als 65 Jahren und bei 30% bei Frauen über 65 Jahre [Thigpen et al/1993].
Rahaman et al untersuchten in einer retrospektiven Analyse den Einfluss des Operationsalters auf das Outcome [Rahaman et al/2001]. Hierzu wurden die Krankenakten von insgesamt 345 Patientinnen analysiert, zusammengesetzt aus Patientinnen mit Stadium III und Stadium IV. Bereits 1986 konnten Daten des National Cancer Institute Defizite im adäquaten Staging bei älteren Patientinnen mit Ovarialkarzinom belegen. Verglichen mit jüngeren Patientinnen war bei Patientinnen über 75 Jahren das Tumorstadium nahezu doppelt so häufig (7,8 vs. 4,3%) bei Patientinnen über 75 Jahren nicht bekannt [Yancik et al/1986].
Alle Patientinnen wurden im Zeitraum zwischen 01/1985 bis 12/1994 im Mount Sinai Medical Center operiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 68,3 Monate (Bereich: 8,4 bis 160 Monate). In der Multivarianzanalyse bestätigte sich, dass ältere Patientinnen (>65 Jahre) insgesamt eine geringere 3- und 5-Jahres-Überlebensrate aufwiesen (53,0 vs. 34,3% und 64,5 vs. 49,2%). Für Patientinnen jedoch, bei denen eine optimale Tumorresektion vorgenommen worden war, fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,41$).
Daher schlussfolgern verschiedene Autoren, dass ältere Patientinnen nicht per se eine nicht-adäquate operative und zytostatische Therapie erhalten sollten [Thipgen et al/ 1993,Yancik et al/1986, Rahaman et al/2002].

1.5.5 Allgemeinzustand

Der körperliche Allgemeinzustand von Patientinnen scheint auch ein prognostischer Faktor für das Ovarialkarzinom zu sein. Patientinnen mit Karnofsky Index (KI) <70% haben eine kürzere Überlebensrate als Patientinnen mit einem KI>70% [Omura et al/1991].
Nach einer Metaanalyse von Thigpen et al (1993) an 2123 Patientinnen, die im Rahmen von sechs randomisierten Studien der GOG behandelt wurden, zählt das Alter neben dem Performance Status und dem postoperativen Tumorrest zu den wichtigsten Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms [Thigpen et al/1993].
Unsere Arbeitsgruppe stellte hierzu beim ASCO-2002 Meeting eine systematische Übersichtsanalyse zum Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Überleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom vor [Könsgen et al/2002].
Folgende Fragestellung wurde formuliert:
Ist Lebensqualität ein prognostischer Faktor beim Ovarialkarzinom ist?
Hierzu erfolgte eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank Medline (1966-2001) anhand der Schlüsselwörter „ovarian cancer“ und „quality of life“. Zusätzlich fanden einzelne

Literaturstellen aus den Literaturverzeichnissen der Originalartikel Berücksichtigung. In die Analyse wurden alle Studien eingeschlossen, die den Zusammenhang zwischen den Lebensqualitätsdimensionen oder Symptomen und dem Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom untersuchen. Als weiteres Einschlusskriterium war die Anwendung von Messinstrumenten, die mindestens zwei Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erheben, definiert worden. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der Evidence-Based Medicine. Insgesamt erfüllten nur drei Studien die definierten Einschlusskriterien und konnten als valide, klinisch signifikant und transparent eingestuft werden. Einzelne Lebensqualitätsdimensionen konnten als unabhängige, prognostisch signifikante Faktoren für das Überleben gewertet werden: „physical score“ (2 Studien), „global score“ (1 Studie) und „emotional score“ (1 Studie). Aufgrund der kleinen Studienzahl ist die Aussagekraft aber eingeschränkt. Weitere Untersuchungen zum Allgemeinszustand und zur Lebensqualität sind jedoch erforderlich um ihre prognostische Relevanz bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom abschließend klären zu können [Sehouli et al/2003-9].

1.5.6 Postoperativer Tumorrest

Der maximale Durchmesser des postoperativen Tumorrestes nach einer zytoreduktiven Operation gilt als der stärkste unabhängige klinische Prognosefaktor [Meigs/1934, Munnel 1968, Meerpohl et al/1985, Eisenkop et al/1993, Hoskins et al/1993,1994, Kikkawa et al/1994, Eisenkop et al/1998, Pecorelli et al/1998, Parazzini et al/1999, Eisenkop et al/2000, Bristow et al/2002].
Diese Tatsache findet ihre klinische Umsetzung in der zytoreduktiven Chirurgie mit dem Ziel der maximalen makroskopischen Tumorreduktion bzw.- freiheit bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit dem meist primär interdisziplinären Ansatz [Lichtenegger et al/1998].
Bristow et al publizierten hierzu erstmals eine systematische Metaanalyse auf Basis von insgesamt 53 Studien mit insgesamt 6885 Patientinnen (Zeitraum: 1989 –1998).
Sie untersuchten den Einfluss der operativen Tumorreduktion auf das Gesamtüberleben. Ausgewertet wurden operierte Patientinnen mit einem FIGO-Stadium III oder IV und einer anschließenden platinhaltigen Chemotherapie publizierte Studien. Hiernach wiesen Patientinnen, die eine maximale Tumorreduktion von über 75% erfahren hatten, ein medianes Gesamtüberleben von 36,8 Monaten auf. Patientinnen mit einer Tumorreduktion von weniger als 25% hatten dagegen nur ein medianes Gesamtüberleben von 23 Monaten. Jede 10%ige Tumorreduktion war mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 6,3% verbunden [Bristow et al/2002].
Neue Studien empfehlen eine Unterscheidungsgrenze des postoperativen Tumorrestes in makroskopisch tumorfrei, Tumorrest ≤1 cm und Tumorrest >1cm [Eisenkop et al/2001]. Hierzu liegen aber noch insgesamt wenige publizierte Daten vor. Ferner ist zu betonen, dass die jeweilige Einstufung prinzipiell nicht retrospektiv erfolgen sollte, da hierzu oftmals detaillierte Angaben aus den Operationsprotokollen fehlen. Eigen hierzu konzipierte und validierte Dokumentationssysteme sollten noch stärker zur Anwendung kommen [Sehouli et al/2003-4].

1.5.7 Lymphknotenstatus

Verschiedene Arbeiten untersuchten den Einfluss eines tumor-positiven Lymphknotenstatus (FIGO IIIc) von Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf die Überlebensrate [Burghardt et al/1986, di Re et al/1996, Baiocchi et al/1998, Panici et al/2002]. Hierbei war die Prognose von Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen (N1) im Vergleich ohne Lymphknotenbeteiligung (NO) insgesamt deutlich schlechter.

Die meisten Daten hierzu basieren jedoch auf kleinere retrospektive Fallserien. Burghard et al analysierten in einer retrospektiven Studie die Gesamtüberlebensrate von 70 Patientinnen mit FIGO-Stadium IIIc, die neben einer maximalen Tumorreduktion auch eine systematische Lymphonodektomie erhielten. Die 5- Jahre-Überlebensrate lag für dieses Patientenkollektiv bei 53%. Die nicht-randomisierte Kontrollgruppe war aus 40 Patientinnen mit FIGO-Stadium IIIc zusammengesetzt, die jedoch keiner Lymphadenektomie unterzogen wurden. Hier lag die 5-Jahre-Überlebensrate nur bei 13% [Burghardt et al/1991].
Aufgrund der prognostischen Aussagefähigkeit fordern verschiedene Autoren und Therapieempfehlungen die obligate Durchführung der systematischen Lymphonodektomie bei der Primäroperation des Ovarialkarzinoms [Burghardt et al/1991, Panici et al/2002, Deutsche Krebsgesellschaft/2002].
Der Stellenwert der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO Stadium I wurde in einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie von Sakurai et al (2002) untersucht. Insgesamt wiesen 17% (24/141) aller Patientinnen mit T1-Ovarialkarzinomen Lymphknotenmetastasen auf. Hierbei stellten die über der A. mesenterica superior gelegenen, paraaortalen Lymphknoten die erste befallene Lymphknotenetage dar [Sakurai et al/2002]. Die hohe Rate positiver Lymphknoten im Frühstadium des Ovarialkarzinoms unterstreicht die Notwendigkeit einer systematischen paraaortalen und pelvinen Lymphonodektomie und deren separate histologische Aufarbeitung für ein adäquates chirurgisches Staging des frühen und fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.
Die prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus ist somit insgesamt valide belegt, die therapeutische Relevanz und der Benefit für die Patientinnen werden jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert [Wu et al/1986, Burghardt et al/1991, Tsuruchi et al/1993, Parazzini et al/1999, Walter et al/1999].
In zwei aktuellen, jedoch noch nicht als Volltext publizierten, randomisierte Studien wird die Rolle der systemischen Lymphonodektomie beim Ovarialkarzinom erstmals im prospektiven Design untersucht [Maggioni et al/1999, Panici et al/2002]. Weitere Ausführungen zu diesen Studien sind dem Abschnitt „Operation“ zu entnehmen.

1.5.8 Aszites

Aszites wird charakteristischer Weise bei Patienten mit Ovarialkarzinom in ca. 22-30% aller Tumorsstadien der Fälle beobachtet [Puls et al/1996, Makar et al/1995]. Beim Ovarialkarzinom spielen hämatogene, lymphogene und transperitoneale Metastasierungswege bei der Ausbreitung neoplastischer Zellen im gesamten Organismus eine Rolle.
Durch die Abschilferung des malignen Oberflächenzellmaterials der Ovarien, sowie durch lokale Unterschiede des hydrostatischen Druckes im Bauchraum kann es zu einer Zirkulation neoplastischer Zellen in anatomisch begünstigte Spalträume z.B. in den Douglas-Raum oder in subdiaphragmal gelegene Regionen [Slotman et al/ 1990]. Infolge des Tumorwachstums kann es ferner im Sinne einer metastatischen „Blockade“ zu einer Behinderung des physiologischen Lymphabflusses in den intra- und retroperitonealen Lymphplexus und damit zur Aszitesansammlung in der freien Bauchhöhle kommen [Feldman/1975].
Nach der FIGO-Klassifikation der ovariellen Karzinome findet man Aszites bereits in den Frühstadien Ic und IIc, sowie nahezu regelmässig in den fortgeschrittenen Stadien III und IV. Der Nachweis von Aszites bedeutet in der Regel eine Verschlechterung der Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patientinnen im Stadium III und IV ohne Aszites etwa 45% und mit Aszites 5% [Roszkowski et al/1993, Puls et al/1996, Makar et al/1995, Chi et al/2001].
In einer multivariaten Analyse von Chi et al an 282 Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV zeigten sich neben dem Alter ($p<0,001$) und Resttumor ($p<0,001$) nur Aszites als unabhängiger Prognosefaktor ($p=0.001$) [Chi et al/2001].

In einer weiteren multivariaten Analyse von Vergote et al wurden 1545 Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium I eingeschlossen. Keiner der untersuchten Faktoren, wie Aszites, histologischer Typ, extrakapsuläres Wachstum, FIGO-Stadium und Tumorgröße, konnten statistische Signifikanz erreichen [Vergote et al/2001].
Kritisch bei der Diskussion des Aszites als Prognosefaktor ist abschließend anzumerken, dass insgesamt die Datenlage sehr heterogen und oftmals widersprüchlich ist. Gründe hierfür könnten zu einem die oftmals erst retrospektive Einstufung des Aszitesvolumen und die unterschiedliche Verwendung der Volumengrenzen sein. So unterschieden einige Autoren nur in Subgruppen mit und ohne Aszites andere wiederum vergleichen Patientinnen mit einem Aszitesvolumen kleiner/gleich bzw. größer 500 ml [Makar et al/1995].

1.5.9 Tumormarker (CA-125)

In 80 % der Fälle ist das hochmolekulare Glykoprotein CA-125 im Serum von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhöht [NIH/1994]. Das CA-125 kann aber auch bei nicht-malignen Erkrankungen, wie bei Endometriose und Leberszirrhose, und bei Gesunden erhöht sein [Saksela et al/1993, Sehouli et al/2003-1, Dörffler et al/1994].
Der CA-125 Tumormarker beim Ovarialkarzinom wurde zwar erst 1983 von Bast et al beschrieben, fand aber schnell eine weite klinische Verbreitung [Bast et al/1983, Krebs et al/1986]. Bereits Parker (1994) et al und Geisler et al (1996) beschrieben den Einfluss der Konzentration des CA-125 auf die Überlebensrate [Parker et al/1994, Geisler et al/1996-1]. Bei Patientinnen mit einem Überleben über 5 Jahren (n=15) lag der CA-125-Wert im Mittel bei 900 U/ml, bei Patientinnen mit einer Überlebensdauer unter 5 Jahren (n=67) hingegen bei 2000 U/ml (p=0,02) [Geisler et al/1996-1].
Schneider et al (1998) haben in ihrer Analyse an 40 Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV diese Aussage bestätigen können, verwendeten aber als Grenze 100 U/ml [Schneider et al/1998]. In der Analyse von Cooper et al erreichte der präoperative CA-125 Wert (Grenze: 500U/ml) auch in der mutivariaten Analyse statistische Signifikanz [Cooper et /2002].
Ein postoperativ persistierender hoher Wert von CA-125 korreliert mit dem Tumorrest und geht bei Anstieg häufig einer klinischen Tumorprogression voraus [Jacobs et al/1986, Vergote et al/1987, Avarez et al/1987, Lavin et al/1987, van de Burg et al/1990, Bridgewater et al/1999]. So wird der Tumormarker CA-125 heute sehr häufig zum Therapiemonitoring der systemischen Chemotherapie eingesetzt [Vergote et al/1987, Bridgewater et al/1999, Sehouli et al/2002].
Ob Patientinnen von einer frühzeitigen Intervention (z.B. Chemotherapie bei CA-125-Erhöhung) bezüglich ihres Überlebens oder Lebensqualität profitieren ist bisher ungeklärt. Der sog. Lead time Bias diskutiert hierbei eine Verlängerung des Therapieintervalles ohne Beeinflussung des Gesamtüberlebens [Sehouli et al/2001].
Verschiedene andere Tumormarker wie CASA, Humanes Kallikrein 8, CYFRA 21-1 oder das Ovarialkarzinom assoziiertes Antigen (OCA) wurden beim Ovarialkarzinom identifiziert ohne aber bislang den Vorteil gegenüber des CA-125 belegen zu können [Menon et al/2000, Sehouli et al/2003-1, Kishi et al/2003, Jacobs et al/2004].

1.5.10 Hormonrezeptorstatus

Östrogen- und Progesteronrezeptoren sind mittels biochemischer Analysen in etwa 50-62% und immunhistochemisch in etwa 30-40 % aller Ovarialkarzinome positiv einzustufen [Kommos et al/1992, Clinton et al/1997].
Der Wert des Steroidhormonenrezeptorstatus beim Ovarialkarzinom wird aber im Gegensatz zum Mammakarzinom in der Literatur nicht einheitlich beurteilt [Geisler et al/1996-2]. Geisler und Mitarb. konnten feststellen, dass ein positiver Östrogenrezeptorstatus mit

Zytosolproteinwerten ≤10 fmol/mg mit einem längerem Überleben im Vergleich zu Zytosolproteinwerten > 10 fmol/ mg assoziiert ist. Der Progesteronrezeptorstatus hatte jedoch in dieser Studie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [Geisler et al/1996-2].
Sliutz et al beschreiben sogar, dass ein positiver Progesteronrezeptorstatus ein prognostisch günstiger Faktor darstellt, statistische Signifikanz erreichte aber sein Ergebnis nicht [Sliutz et al/ 1996]. In der Analyse von Kommos et al an 87 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (Stadium III/IV) konnte ebenfalls keine prognostische Bedeutung des Östrogen- oder Progesteronsreptorstaus nachgewiesen werden [Kommos et al/1992].
Insgesamt scheint somit der Hormonrezeptornachweis weder prognostische noch prädiktive Informationen für ein Therapieansprechen liefern zu können.

1.5.11 PAI-1, MMP

Als neuere Parameter der Invasivität und Metastasierung sind die Tumorproteasen zu nennen, die von malignen Ovarialtumoren im Vergleich zum benignen Ovarialgewebe vermehrt produziert werden.
So scheinen uPA (Plasminogenaktivator vom Urokinase Typ) und sein spezifischer Inhibitor PAI-1 unabhängige Prognosefaktoren darzustellen [Chambers et al/1998, Kuhn et al/1999]
Auch in verschiedenen Studien mit jedoch kleinen Fallserien, wurde für die Metalloproteinasen MMP-9 und MMP-2, einer Matrix, eine prognostische Relevanz beim Ovarialkarzinom beschrieben [Lengyel et al/2001, Schmalfeldt et al/2001].
Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind jedoch zu konzipieren bevor abschließend Stellung zur prognostischen Relevanz von PAI-1 und MMP-9 nehmen zu können.

1.5.12 CD24

CD24 ist ein zelloberflächliches Protein. Eine CD24- Expression erhöht das Metastasenpotenzial der Tumorzellen. CD24 wird von verschiedenen Autoren als weiterer Prognosefaktor beim Ovarial-, Prostata- und Bronchialkarzinom propagiert [Kristiansen et al/2002, 2003].
Der Einfluss von CD24 auf die Überlebensrate wurde in einer Studie mit 61 Patientinnen untersucht. Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Überlebensanalyse zeigen, dass die Expression von CD24 als unabhängiger Prognosefaktor einzustufen ist. Patientinnen mit einer Überexpression von CD24 zeigten im Vergleich zu Patientinnen ohne Überexpression ein deutlich geringeres medianes Überleben: 98 Monate vs. 37 Monate, p= 0,0002 [Kristiansen et al/2002].

1.5.13 Ploidie und DNA-Index

Die prognostische Bedeutung der DNA-Ploidie und der S-Phasenfraktion in Ovarialkarzinomen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Hierfür sind die verschiedenen Bestimmungsmethoden, Grenzwerte und Auswertungsalgoritmen für die flow- oder zytomorphometrische DNA Analyse als mögliche Gründe zu diskutieren.
Eine Aneuploidie wird in etwa 50-80% aller fortgeschrittenen Ovarialkarzinome beobachtet und korreliert signifikant mit dem Tumorstadium, Differenzierungsgrad und postoperativem Tumorrest [Pfisterer et al/1994).
Vergote et al haben in einer Studie an 290 Patientinnen mit Ovarialkarzinom gezeigt, dass die Ploidie auch von großer prognostischer Bedeutung für den Erkrankungsverlauf ist. Diploide Tumoren wiesen eine signifikant höhere Überlebensrate als aneiploide Tumoren, so erfuhr keine der 77 Patientinnen mit Diploidie im Nachbeobachtungszeitraum ein Tumorrezidiv.

In einer weiteren multivariaten Analyse mit 153 Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigten nur der DNA-Index (p = 0,001), die S-Phasefraktion (p = 0,05) und der postoperative Tumorrest (p<0,01) statistisch signifikante Relevanz [Klemi et al/1990].

1.5.14 Zytokine

Zytokine scheinen in der Tumorogenese maligner Ovarialtumore eine besondere Rolle zu spielen und sind in der Suche nach neuen Prognosefaktoren in den letzten Jahren in den Blickpunkt des Forschungsinteresses verschiedener Arbeitsgruppen gerückt. Basis der Arbeiten war die Beobachtung, dass konstitutive Mengen an IL-6 von menschlichen Ovarialkarzinomzellen in vitro gebildet werden [Watson et al/1990]. Die Untersuchung der Zytokin-mRNA von Biopsaten humaner Ovarialkarzinome erbrachte ein Zytokin-Profil mit Anreicherung der Wachstumsfaktoren und proinflammatorischen Zytokine, Chemokine und geringere Expression Lymphozyten-assoziierter Zytokine [Burke et al/1996]. Die zentrale Rolle des IL-6 bei der Tumorausbreitung des Ovarialkarzinoms wird durch einige Studien bekräftigt, die zeigten, dass auch peritoneale Mesothelzellen IL-6 produzieren und damit möglicherweise zur Aszitesbildung beitragen. Die Arbeitsgruppe von Scambia wies einen Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-Konzentrationen im Serum und einer schlechteren Prognose sowie schlechteren Ansprechbarkeit auf die Chemotherapie nach [Scambia et al/1994, 1995, Tempfer et al/1995].
Die Bedeutung des IL-6 bei der Tumor-Host-Interaktion ließ sich dann auch in der parallelen Untersuchung des IL-6 im Serum und in der Aszitesflüssigkeit zeigen, wobei das proinflammatorische IL-6 in der malignen Peritonealflüssigkeit erhöht und die Tumorausbreitung möglicherweise erleichtert ist [Moradi et al/1993, Plante et al/1994, Schondorf et al/1997]. So sind tumorassoziierte Lymphozyten in der Lage, höhere Konzentrationen an IL-6 in der Peritoneal- und Pleuraflüssigkeit zu produzieren [Mantovani et al/1995]. Erhöhte IL-6-Konzentrationen bei malignen Ovarialtumoren in der Aszitesflüssigkeit gehen zudem einher mit einer tumorassoziierten Thrombozytose [van der Zee et al/1995, Gastl et al/1993]. Auch das proinflammatorische Zytokin IL-8 mit seiner chemotaktischen Wirksamkeit auf neutrophile Granulozyten ist in der Aszitesflüssigkeit von Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren gegenüber jenen mit gutartigen Ovarialtumoren erhöht [Radke et al/1996]. Es wird auch in der Zellkultur von humanen Ovarialkarzinomzellen synthetisiert, die Freisetzung zeigt dabei eine Paclitaxel-abhängige Aktivierung [Lee et al/1996].
Aber auch eher entzündungshemmende, immunsuppressive oder das Tumorwachstum hemmende Zytokine wie das IL-4, das IL-10 und der IL-1-RA sind mit dem Ovarialkarzinom assoziiert. So zeigten Tumor-infiltrierende-Lymphozyten bei gynäkologischen Tumoren u.a. beim Ovarialkarzinom eine dominierende Expression von IL-4 [Schondorf et al/1997]. Es lassen sich im Biopsat von malignen Ovarialtumoren, im Serum und Aszites von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhöhte Konzentrationen von IL-10 nachweisen [Pisa et al/1992, Gottlieb et al/1993, Radke et al/1996]. In vitro ist dagegen die Bildung von IL-1RA bzw. die intrazelluläre Expression durch Ovarialkarzinomzellen nachgewiesen [Watson et al/1990, Burger et al/1994]. In einer anderen multivariaten Analyse an 76 Patientinnen mit Ovarialkarzinom konnten Zeimet et al zeigen, dass die IL-12-Konzentration im Aszites ebenfalls prognostische Bedeutung besitzt und sowohl mit dem rezidivfreien (p<0 ,005) als auch Gesamtüberleben (p<0,01) signifikant korreliert [Zeimet et al/1998].

1.5.15 HER-2/neu

Das HER-2/neu (C-erB2) Proto-Onkogen codiert für einen transmembran lokalisierten Rezeptor aus der Familie der Wachstumsfaktor-Rezeptoren. Eine Amplifikation dieses Gens

oder eine Überexpression des Proteins sind im Allgemeinen mit einem erhöhten onkogenen Potential des Tumorgewebes verbunden. Eine Amplifikation des HER-2/neu Onkogens oder die Proteinexpression wird zwar in etwa 14-30% der Ovarialkarzinome beschrieben [Scully/1988, Fajac et al/1995], zeigte aber nach verschiedenen multivariaten Analysen keine prognostische Bedeutung [Scully/1988, Lück et al/2003].
Die AGO untersuchte in einer retrospektiven Analyse 361 Patientinnen der OVAR-3-Studie auf die HER2/neu-Expression. Positive Scores mittels Immunhistochemie und FISH-Technik wurden bei 9% der Tumoren vergeben: Score 2= 7% und Score 3: 2%.
In dieser Studie zeigten sich weder signifikante Korrelationen zwischen einer Überexpression von HER2/neu und klassischen Prognosefaktoren noch mit der Ansprechrate auf eine systemische Chemotherapie. Auch hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens unterschieden sich Patientinnen mit und ohne HER2/neu-Überexpression [Lück et al/2003].
Eine analog dem Vorgehen beim metastasierten Mammakarzinom einzustufende hohe Expression von HER-2/neu (3fach Positivität) liegt jedoch nur bei etwa 5% aller Ovarialkarzinome vor, so dass der breite therapeutische Ansatz mit Trastuzumab (Herceptin) nicht besonders attraktiv erscheint [Cobleigh et al/1999].
Unsere Arbeitsgruppe untersucht den Zusammenhang einer c-erb2-Expression und der Überexpression der Topoisomerase IIα bei Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinom.
In einer aktuellen Untersuchung an 62 Patientinnen mit primären und rezidivierten Ovarialkarzinom konnten unsere Arbeitsgruppe eine signifikante Koexpression von Topo-II und c-erb2 nachwiesen [Chekerov et al/2002]. Eine längere Nachbeobachtungszeit ist notwendig um Aussagen zur prognostischen Bedeutung machen zu können.

1.5.16 P53-Tumorsuppressorgen

P53 ist ein Suppressorgen und Mutationen und dessen Überexpression werden in bis zu 90% der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome beobachtet und scheinen einen Einfluss auf den Verlauf der Karzinogenese zu besitzen [Reles et al/1995, Elbendare et al/1995, Kupryjanczyk et al/1996]. Verschiedene Studien beschreiben eine prognostische Bedeutung [Kupryjanczyk et al/1996], andere konnten dies jedoch nicht bestätigen [Schmieder et al/2000]. Neuere Untersuchungen untersuchen den Wert des p53-Status als prädiktiven Faktor für das Ansprechen der adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie [Reles et al/1999, Mujoo et al/2003, Nakajama et al/2003, Berchuk et al/1994].

1.5.17 COX-2

Die Cyclooxygenase-2 (COX-2) ist das Schlüsselenzym der Eiconasoid-Biosynthese und ist in die Tumorgenese involviert [Denkert et al/2003]. Eine Expression von COX-2 wird in etwa 42% der primären Ovarialkarzinome beschrieben.
Verschiedene Untersuchungen beschreiben, dass Patientinnen mit einer hohen COX-2-Expression im Tumorgewebe im Vergleich zu COX-2 negative Tumore häufiger platinresistent und kürzere mediane Überlebenszeiten aufweisen [Ferrandina et al/ 2002, Denkert et al/2002, Ali-Fehmi et al/2003]. In einer multivariaten Analyse von Denkert et al an 86 Ovarialkarzinomen und 19 LMP-Tumoren stellte sich eine COX-2-Überexpression als einen unabhängigen Prognosefaktor dar: RR 2,74/ 95%KI 1,38- 5,47 [Denkert et al/2002]).
Mit diesen Erkenntnissen zwingt sich die Frage auf, ob Patientinnen mit COX-2-positiven Ovarialkarzinomen von einer Therapie mit COX-2-Inhibitoren, wie Rofecoxib und Celecoxib, profitieren könnten.

1.5.18 VEGF

Eine Überexpression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Ovarialkarzinomzellen gilt als Mediator der tumorinduzierten Angiogenese und lässt sich regelmässig in malignen soliden Tumoren nachweisen [Wong et al/2003, Sonmezer et al/2004]. Bisher existieren jedoch beim Ovarialkarzinom zu VEGF als Prognosefaktor nur wenige Studien.
In eine Studie von Tempfer et al wurde in präoperativen Seren von 60 Patientinnen mit Ovarialkarzinom die VEGF-Konzentration untersucht. Erhöhte prätherapeutische Serumwerte von VEGF waren signifikant mit einer geringeren rezidivfreien (p= 0,003) und Gesamtüberleben (p=0,007) assoziiert.
In der multivariaten Analyse wurde die VEGF-Serumkonzentration ebenfalls als ein unabhängiger Prognosefaktor beschrieben [Tempfer et al/1998]. In zwei weiteren Studien konnten diese Beobachtungen bestätigt werden [Wong et al/2003, Paley et al/1997]. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang aber nicht bestätigen [Manenti et al/2003, Sonmezer et al/2004, Wong Te Fong et al/2001, Corps et al/1997].
Neuere Studien untersuchen die Rolle der einzelnen Vertreter der VEGF-Familie, wie VEGF-C und VEGF-D [Sowter et al/1997, Yokoyama et al/2003, Hsieh et al/2004]. Yokoyama et al konnten beispielsweise an 59 Ovarialkarzinomen zeigen, dass VEGF-D ein unabhängiger Prognosefaktor für eine erniedrigte Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist. Weitere Studien mit größeren Fallserien sind aber notwendig um definitiv den prognostischen Stellenwert von VEGF und seiner Subgruppen klären zu können [Yokoyama et al/2003].

1.6 Screening

Verschiedene Arbeitsgruppen haben den multimodalen Einsatz verschiedener Screeningmethoden untersucht.
Hierbei zeigte die Kombination von gynäkologischer Untersuchung, vaginalem Ultraschall und die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 die besten Ergebnisse [Jacobs et al/1989, 1998, Low et al/1999].
Der Einsatz des Tumormarkers CA-125 wird in der Literatur kontrovers diskutiert, da dieser bei benignen Erkrankungen (z.B. Endometriose, Leberfunktionsstörungen) ebenfalls stark erhöht sein kann [Saksela et al/1993, Sehouli et al/2003-1]. Beim muzinösen Ovarialkarzinom kommt es nur in etwa 40% der Fälle zu einem Markeranstieg [Clement et al/1995]
Das hochmolekulare Glykoprotein CA-125 ist zwar bei ca. 80% der epithelialen Ovarialkarzinomen erhöht, seine alleine Bestimmung als Screeningmethode ist jedoch ungeeignet [Clement et al/1995, Jacobs et al/1999].
Nach einer Studie von Jacobs et al wiesen nur 340 von 22.000 postmenopausalen Frauen einen erhöhten Tumormarker CA-125 auf, wovon 41 Patientinnen zusätzlich pathologische Auffälligkeiten im Sonogramm aufwiesen. Bei der anschließenden Operation wurden insgesamt lediglich 11 Ovarialkarzinome diagnostiziert. Die Spezifität lag zwar somit bei 99,9% der positive Vorhersagewert aber nur bei 26,8% [Jacobs et al/1993]. In einer prospektiv-randomisierten Studie verglich dieselbe Arbeitsgruppe 10958 postmenopausale Patientinnen, die dreimal jährlich eine Kontrolle des CA-125 und eine vaginale Sonographie erfahren hatten mit einer Kontrollgruppe (n=10977). Bei insgesamt 468 Patientinnen wurden erhöhte CA-125 Konzentrationen ermittelt, bei denen 781 Ultraschalluntersuchungen erfolgten. Bei 29 Patientinnen erfolgte aufgrund pathologischer sonographischer Befunde eine operative Abklärung. Bei 6 dieser Patientinnen konnte ein Ovarialkarzinom diagnostiziert werden, so dass der positive Vorhersagewert nur bei 20,7% lag. Während dem 7-Jahre-Nachbeobachtungsintervall entwickelten 10 weitere Patientinnen der Screening und 20 Patientinnen der Kontrollgruppe ein Ovarial- oder Tubenkarzinom. Die Karzinompatientinnen der Screeninggruppe zeigten ein signifikant längeres medianes Überleben im Vergleich zu der

Kontrollgruppe (72,9 Monate vs. 41,8 Monate, p=0,01). In beiden Gruppen aber wurden vor allem fortgeschrittene Ovarial- oder Tubenkarzinome (FIGO III/IV) diagnostiziert [Jacobs et al/1999].
Ein effektives breites Screening für das Ovarialkarzinom ist somit bisher nicht möglich. Neuere Studien versuchen mittels molekularbiologischer Marker (z.B. mit BRCA-1 und 2-Mutation) das „Risikokollektiv“ besser zu charakterisieren.
Mittels der Micro-array Technik wird versucht „Genetische Fingerprints“ auf Gen- oder Proteinebene zu identifizieren, die potentiell die Möglichkeiten eines Screenings entscheidend verbessern werden [Petricoin et al/2002, Jacobs et al/2004].

1.7 Diagnostik

Maligne Tumoren des Ovars werden in über 70% der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da sie zu Beginn der Erkrankung symptomarm sind und effektive Früherkennungsmethoden fehlen [Fuks et al/1989].
Die gynäkologische Untersuchung beim Ovarialkarzinom kann zwar pathologische Befunde der inneren Genitale erbringen, als Instrument zur Frühdiagnostik ist diese aber der vaginalen Sonographie deutlich unterlegen.
Der additive Einsatz von bildmorphologischen Untersuchungen kann somit die diagnostische Treffsicherheit entscheidend verbessern.
Die transvaginale Sonographie liefert anhand verschiedener sonographischen Kriterien, wie Tumorgröße (prämenopausal: <12cm, postmenopausal: >3cm), Nachweis von Aszites, irreguläre Zystenwand und Septierungen, wichtige Aussage zur Dignität des Tumors. Die Sensitivität liegt nach Literaturangaben zwischen 80-100 % und die Spezifität zwischen 94 - 99 % [De Priest et al/1994, Menon et al/2000, van Nagell et al/2000, Schelling et al/2001, Marchetti et al/2002].
Die Farbdopplersonographie, als zusätzliche Methode, kann eine pathologische Vaskularisation des Adnexbefundes nachweisen [Reles et al/1997, Schelling et al/2001, Pfisterer et al/2002]. Die Dopplersonographie kann nur in Verbindung mit der vaginalen Sonographie additive Informationen liefern. Ein alleiniges Entscheidungskriterium für die Entscheidung Operation ja/nein ist die Dopplersonographie jedoch nicht [Sehouli et al/2003-11].
Neben der Palpation pathologischer Adnexbefunde kann die gynäkologische Untersuchung bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien oftmals wichtige Informationen über ein möglichen Befall des Douglasperitoneums und Rektums liefern.
Für die Beurteilung des Oberbauches bieten sich die Sonographie, die Computertomographie und Magnetresonanztomographie an.
Die Einsatzfähigkeit der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms wird kontrovers diskutiert.
In der Regel werden diese diagnostischen Verfahren nicht zur Detektion eines Ovarialtumors, sondern zur Beschreibung der Ausbreitung eines schon bekannten Tumors eingesetzt [Lorenzen/1996].
In der CT können im Allgemeinen Tumore mit einer Grösse über 1 bis 2 cm groß nachgewiesen werden [Tempany et al/1998].
Besonders gut eignet sich die CT zur Diagnostik von Lebermetastasen, da sich hier die Densität des Tumorgewebes in der Regel deutlich von der des Leberparenchyms unterscheidet [Tempany et al/1998].
Die Magnetresonanztomographie zeichnet sich durch einen hohen Weichteilkontrast aus, der durch den unterschiedlichen Wassergehalt und die unterschiedlichen Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebe erzeugt wird. Durch den hohen Weichteilkontrast ist die Detektion von Tumorgewebe im Abdomen und im kleinen Becken mit hoher Treffsicherheit möglich [Cohen et al/1994, Ricke et al/2003].

Die Diskussion darüber welche Methode primär favorisiert werden sollte, ist noch nicht abgeschlossen. Einige Autoren betrachten die CT-Untersuchung als Methode der Wahl, da sie nach ihrer Einschätzung eine breitere Verfügbarkeit besitzt und geringere Kosten verursacht [Lorenzen et al/1998, Forstner et al/1999, Hamm et al/1999].
Zu den neuen bildgebenden Verfahren, deren Anwendung sich im klinischen Management noch nicht etabliert hat, gehören die Positronenemissionstomographie (PET) und die Immunoszintigraphie. Die PET bringt die metabolische und biochemische Aktivität des Tumorgewebes zur Darstellung. Bisher wurden jedoch meist nur Studien mit kleinen Fallzahlen durchgeführt, die von hohen Sensitivitätswerten, hohen positiven und negativen Vorhersagewerten berichten [Ak et al/2000 Kubik-Huch et al/2000]. Die Immunoszintigraphie setzt verschiedene radionukleotidkonjugierte Antikörper ein, welche Karzinomzellen detektieren sollen, wobei oftmals sehr geringe Spezifizitäts- und Sensitivitätswerte beobachtet werden [Alexander et al/1999, Lieberman et al/2000].
Die primäre Bestimmung des Ca-125 bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Ovarialtumoren wird ebenfalls sehr kritisch in der Literatur diskutiert. Hierfür werden folgende Gründe aufgeführt: Die Ca-125 Konzentration korreliert nicht sicher mit der Tumorlast und dem Tumorbefall; eine Erhöhung des CA-125-
Wertes ist nicht spezifisch für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms; auch benigne Erkrankungen können eine vermehrte Sekretion von CA-125 induzieren; etwa 20% aller Ovarialkarzinome und etwa 60% der muzinösen Ovarialkarzinomen verursachen keine pathologisch erhöhte CA-125 Konzentration [van der Burg et al/1992, Saksela et al/1993, Clement et al/1995, Bridgewater et al/1999, Sehouli et al/2003-1].
Verschiedene Arbeitsgruppen versuchen mit der Identifikation neuer Marker im peripheren Blut Kriterien zur Dignitätseinstufung unklarer intrabdominaler Tumore und Informationen zum Ausbreitungsmuster maligner Ovarialtumore zu erhalten. Hierbei konzentrieren sich die verschiedenen Arbeitsgruppen zu einem auf die Identifikation tumorspezifischer serologischer Marker [Gadducci et al/1993, Obermair et al/1998, Sehouli et al/2003-1] und zum anderen auf die Charakterisierung und Identifikation zirkulierender Tumorzellen im Serum [Takano et al/ 1990, Stimpfl et al/1999, Sapi et al/2002, Sehouli et al/2003-2].

1.8 Operation

1.8.1 Primäroperation

Die Operation des Ovarialkarzinoms verfolgt folgende Ziele:

- Sicherung der Diagnose
- Maximale Tumorreduktion .

Die Operation gilt als Goldstandard für die Beschreibung des Tumorbefallmusters und ist Grundlage der FIGO-Klassifikation. Ihre Güte in der Aussagefähigkeit wird bisher nicht annähernd von den konventionellen oder experimentellen bildmorphologischen Verfahren erreicht [Cohen et al/1994, Ricke et al/2003].
Außerdem kann die Operation bestimmte Symptome, die durch Kompression von Nachbarorganen entstehen (z.B. Ileus bei Darmbefall), beseitigen.
Die Operation steht in der Regel am Anfang des gesamtonkologischen Behandlungskonzeptes von Patientinnen mit Ovarialkarzinom.
Verschiedene ältere und aktuellere Studien beschreiben übereinstimmend, dass der postoperative Tumorrest den wichtigsten klinischen Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom darstellt. Sowohl bezüglich dem rezidivfreien Überleben und dem Gesamtüberleben haben Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest den größten Benefit [Meigs/1934, Munnel 1968, Meerpohl et al/1985, Jänicke et al/2002, Eisenkop et al/1993, Hoskins et al/1993,1994,

Kikkawa et al/1994, Lichtenegger et al/1998, Eisenkop et al/1998, Pecorelli et al/1998, Parazzini et al/1999, Eisenkop et al/2000, Bristow et al/2002].
Für die Einschätzung der Prognose hat sich die Unterscheidung von drei Subgruppen auf Basis des maximalen postoperativen Tumordiameters bewährt. Hierbei weisen Patientinnen mit erzielter makroskopischer Tumorfreiheit die besten Langzeitergebnisse auf. Patientinnen mit Tumorrest kleiner als 2cm weisen eine bessere Prognose als Patientinnen mit Tumorresiduen größer als 2cm auf [Eisenkop et al/1993, Hoskins et al/1993,1994, Kikkawa et al/1994, Eisenkop et al/1998, Lichtenegger et al/1998, Pecorelli et al/1998, Parazzini et al/1999, Eisenkop et al/2000, Bristow et al/2002].
Das operative Management des durch eine intraoperativ durchgeführte histopathologische Schnellschnittuntersuchung gesicherten Ovarialkarzinoms beinhaltet eine Längslaparotomie, die von der Symphyse bis zum Xiphoid verläuft um die detaillierte Exploration des Abdomens und die operativen Prozeduren (z.B. systematische paraaortale Lymphonodektomie) zu ermöglichen.
Bei der Exploration des Abdomens ist besonderes Augenmerk auf die Zwerchfellkuppeln, des gesamten Dünn- und Dickdarmes und des Peritoneums zu setzen. Die Inspektion der Bursa omentalis (operativer Zugang zwischen Colon transversum und Magenarkade) erbringt häufig weitere metastatische Absiedlungen [Sehouli et al/2003-4]. Um eine optimale Tumorresektion zu erreichen, ist ein primär interdisziplinäres Vorgehen bei multiviszeraler intraabdominaler Metastasierung notwendig.
Die operative Therapie besteht aus der totalen Hysterektomie mit bilateralen Salpingo-oophorektomie, der kompletten infragastralen Omentektomie und der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie [Deutsche Krebsgesellschaft/2001].
Bei multiviszeralen Befall ist meist eine Ausweitung der Operation notwendig um eine maximale Tumorreduktion zu erreichen [Lichtenegger et al/1998, Eisenkop et al/2001].
Zu den häufigsten operativen Prozeduren zählen Dünn- und Darmresektionen und Deperitonealisierung der Bauchwände und Zwerchfellkuppeln [Lichtenegger et al/1998, Eisenkop et al/1998, 2000, 2001].
Aufgrund der anatomischen und biologischen Besonderheiten beim Ovarialkarzinom sind die Lymphknoten im FIGO-Stadium II bereits in 50% und die der Paraaortalregion bei negativen pelvinen Lymphknoten in bis zu 20% metastatisch befallen [Burghardt et al/1992].
Eine aktuelle Studie von Sakurai et al an 141 Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium pT1 berichtet von einem Lymphknotenbefall (N1) bei 17% der Patientinnen. In dieser Studie wurden durchschnittlich 61 Lymphknoten exstirpiert. Ein paraaortaler Lymphknotenbefall wurde in 17% des untersuchten Kollektivs nachgewiesen. Hiervon wiesen nur 14% einen zusätzlichen pelvinen Befall auf. Keine Patientin wies einen ausschließlich pelvinen Lymphknotenbefall auf, aber vier Patientinnen nur einen paraaortalen Befall auf [Sakurai et al/2002]. Auch Hoskins et al (1994) und Carnino et al (1997) beschreibenj, dass durch eine systematische Operation in etwa 20% eine höhere FIGO-Stadieneinstufung erfolgt [Hoskins et al/1994, Carnino et al/1997].

In unserer Klinik beginnen wir stets nach der Tumorentfernung zur Schnellschnittdiagnosesicherung mit der Entfernung des Lymphknoten-Fettgebwebes im Bereich der A. iliaca externa einschliesslich des sog. Rosenmüller-Lymphknotens (Nd. lymphaticus anuli femoralis), der in der in der Lacuna vasorum lateral des Ligamentum lacunare (Gimbernati) lokalisiert ist. Anschliessend kann die Lymphonodektomie bis zur A. iliaca communes durchgeführt werden, die dann von der Lymphknotenausräumung der Fossa obturatoria gefolgt wird. Anschliessend sollte das Spatium zwischen dem Musculus psoas und der A. iliaca externus eröffnet werden. Auch hier lässt sich Lymphknotengewebe identifizieren, hierbei fungiert der Nervus obturatorius als Leitstruktur. Die Lymphonodektomie in diesem Bereich schliesst auch den kranialen Anteil der Fossa

obturatoria ein. Nun erfolgt in der Regel die intravasale Lymphonodektomie, die das Lymphknotengewebe zwischen der A. und v. iliaca externa einschliesslich der Gefässscheiden umfasst. Abschliessend sind die präsakralen Lymphknoten zu entfernen. Nach Komplettierung der systematischen pelvinen Lymphonodektomie wird die paraaortale Lymphonodektomie angeschlossen. Hierzu wird das Colon ascendens und die Radix mesenterii peritoneal inzidiert und nach kranial abgedrängt, bei der medialen Mobilisation ist auf das querverlaufende Duodenum zu achten. Ausserdem erleichtert das hohe Absetzen der V. ovarica rechts von der V. cava und links von der V. renalis den Zugang zu den grossen Gefässen. Als obere Begrenzung gelten jeweils die V. renalis. Die systematische paraaortale Lymphonodektomie schliesst die paracavale, inter-aorto-cavale und die paraaortale Lymphonodektomie ein. Die paraaortale Lymphonodektomie erfolgt nach Identifikation und unter Schonung der A. mesenterica inferior [Lichtenegger et al/2004].
Nur bei postoperativer Tumorlast >2cm messenden maximalen Tumordiameter wird von verschiedenen Autoren auf eine systematische paraaortale Lymphonodektomie bei makroskopisch unauffälligen Lymphknoten in der Regel verzichtet [Lichtenegger et al/2001].
Die diagnostische und prognostische Aussagefähigkeit der systematischen Lymphonodektomie ist unbestritten, der therapeutische Nutzen einer systematischen Lymphonodektomie ist jedoch bisher unklar.
In zwei aktuellen, jedoch noch nicht als Volltext publizierten, randomisierte Studien wird die Rolle der systemischen Lymphonodektomie beim Ovarialkarzinom erstmals im prospektiven Design untersucht [Maggioni et al/1999, Panici et al/2002]. In einer Studie von Maggioni et al wurden bisher insgesamt 202 Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom eingeschlossen. In der Gruppe der Patientinnen mit systemischer Lymphadenektomie (LY) zeigten 19,3% und in der Vergleichsgruppe mit einfachen „Sampling“ (SA) oder alleiniger Resektion vergrösserter (bulky nodes) Lymphknoten (RBL) in 9,9% Lymphknotenmetastasen (p=0,07%). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monate entwickelten bisher 18 Patientinnen der LY-Gruppe und 21 im RBL-Kollektiv ein Rezidiv. Bei der Zwischenanalyse konnten bezüglich der Gesamtüberlebensrate bisher keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.
In einer anderen Untersuchung von Panici et al wird ebenfalls in einer prospektiven und randomisierten Studie die systemische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie (LY) mit der alleinigen Resektion von „Bulky Nodes“ (RBL) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verglichen. Hierzu wurden bisher 215 Patientinnen analysiert: 114 in Patientinnen in den LY-Arm und 101 Patientinnen in RBL-Arm. Die 2-Jahre-Überlebensraten lagen bei 85,3% (LY) und 58,9% (RBL), das progressionsfreie Intervall bei 70,1% bzw. 48,5%.
Beide Autorengruppen weisen jedoch auf die noch zu kurze Nachbeobachtungszeit und geringe Fallzahl ihrer Studien hin bevor abschliessende Schlossfolgerungen für den klinischen Alltag gezogen werden sollten.

1.8.2 Intervalloperation

Ein auch weiterhin kontrovers diskutiertes Thema ist der optimale Zeitpunkt der zytoreduktiven Operation. Die so genannte Intervalloperation beschäftigt die Kliniker und Arbeitsgruppen seit ca. 10 Jahren. Es handelt sich hierbei um eine Zweit-Operation bei Patientinnen mit suboptimal reseziertem Tumor nach Primäroperation und kurz dauernder Induktions-Chemotherapie mit 2-4 Kursen. Bisher hatten die durchgeführten retrospektiven und prospektiven Studien gezeigt, dass durch eine Intervalloperation eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und Gesamtüberlebens zu erreichen ist. Dies ist allerdings nur dann der Fall, wenn nach der Induktions-Chemotherapie zumindest eine Partialremission des Tumors nachweisbar ist. Eine der Studien, die das Konzept der Intervalloperation attraktiv erscheinen ließ, war die EORTC-Studie. Van der Burg et al führten bei 278 Patientinnen, die

aus unterschiedlichsten Gründen primär suboptimal operiert waren, eine Induktions-Chemotherapie mit der Kombination Cisplatin + Cyclophosphamid durch. Anschließend erfolgte die Randomisierung in den Arm, der eine Intervalloperation mit anschließender Chemotherapie erhielt und den zweiten Arm, der nur eine Chemotherapie erhielt [van der Burg al/1995]. Die Patientinnen, die eine Intervalloperation unter diesen Bedingungen erhalten hatten, wiesen einen Überlebensvorteil von etwa 6 Monaten gegenüber der nicht operierten Gruppe auf. Die beim ASCO 2002 präsentierte Studie von Rose et al zeigt dagegen, dass die Intervalloperation bei Patientinnen mit suboptimaler Tumorreduktion bei der Primäroperation keine Vorteile gegenüber der alleinigen Chemotherapie bringt. Es handelt sich hierbei um eine GOG-Phase-III-Studie, in die 550 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (≥Stadium IIB) in einem Zeitraum von 1994 bis 2001 eingeschlossen wurden [Rose et al/2002]. Bei allen Patientinnen in der GOG-Studie wurden im Gegensatz zu den Patientinnen in der EORTC-Studie initial ein maximales Tumordebulking versucht. Für die GOG-Studie qualifizierten sich dann nur solche Patientinnen, bei denen trotz aller Anstrengungen der Gyn- Onkologen ein Tumorrest < 1cm zurückgelassen werden musste. Sie erhielten eine Induktions-Chemotherapie mit 3 Zyklen Paclitaxel und Platin. Bei Therapieansprechen (CR oder PR oder SD) wurde eine Randomisation in zwei Gruppen vorgenommen. Die erste Gruppe erhielt eine Intervalloperation gefolgt von drei weiteren Zyklen der Induktions-Chemotherapie und die zweite Gruppe erhielt nur eine Chemotherapie ohne Intervalloperation. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf das progressionsfreie Intervall (10,5 Monate vs. 10,8 Monate) und beim Gesamtüberleben in den beiden Gruppen (32 Monaten vs. 33 Monaten) Die Intervalloperation erbrachte für diese Patientinnen demnach keinerlei Nutzen. Beim Vergleich der EORTC- mit der GOG-Studie ist es wichtig zu beachten, dass beide Studien zwar den Nutzen der Intervalloperation untersucht haben, aber jeweils bei einem unterschiedlichen Patientinnenkollektiv. Ein weitere relevanter Unterschied: bei der GOG wurde die Operation von spezialisierten Gyn-Onkologen und bei der EORTC auch von nicht spezialisierten Gyn-Onkologen durchgeführt.
Intervalloperationen sind demnach nur für Patientinnen angezeigt, die bei der Erstoperation keine Maximaltherapie in einem erfahrenen Zentrum erhalten haben und mindestens eine Partialremission unter der Chemotherapie entwickelt hatten.

1.8.3 Rezidivoperation

Auch in der Rezidivsituation werden operative Massnahmen häufig eingesetzt.
Hierbei zeigt sich häufig eine diffuse Peritonealkarzinose und ein „Etagenwechsel“ mit Befall der Oberbauchorgane [Lichtenegger et al/1998, Pfisterer et al /2002, Thomssen et al/2002, Sehouli et al/2003].
Hierbei ist das rezidivfreie Intervall neben den allgemeinen Faktoren der Operabilität für die Indikation zum Rezidiveingriff ein hilfreicher Prognosefaktor. Patienten mit einem rezidivfreiem Intervall von mehr als 12 Monaten haben ein längeres Gesamtüberleben als Patienten mit einem Frührezidiv, so dass diese Patientengruppe von einer sekundären zytoreduktiven Chirurgie eher profitiert [Lichtenegger et al/1998, Eisenkop et al/2000, Meier et al/2001, Pfisterer et al/2002, Thomssen et al/2002].
In der Analyse von Eisenkop et al (2000) zeigte sich neben dem operativen Tumorrest das rezidivfreie Intervall als wichtigster Prognosefaktor für Patientinnen mit einem Tumorrezidiv. Alter, CA-125, Symptome, Aszites, Performance-Status, Grading waren in dieser Analyse ohne statistisch signifikanten Einfluss [Eisenkop et al/2000].
Von verschiedenen Autoren wird auf Basis dieser Erkenntnisse gefordert, dass die operative Therapie vorzugsweise in erfahrenen Zentren mit engem interdisziplinärem Management durchgeführt werden sollten [Eisenkop et al/2000, Lichtenegger et al/1998]

1.9 Zytostatische Therapie

1.9.1 First-line Therapie

Die systemische Chemotherapie stellt die zweite wichtige Säule im onkologischen Gesamtkonzept von Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar.
Die Standardbehandlung besteht neben der dargestellten operativen maximal erzielbaren Tumorreduktion in einer anschließenden systemischen Chemotherapie.
Das Ovarialkarzinom gilt allgemein als sehr chemotherapiesensibel mit hohen Ansprechraten.

1.9.2 Behandlung der fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/IV)

Über viele Jahre wurden zytostatische Therapien mit Melphalan oder anderen alkylierenden Substanzen durchgeführt [Maggioni et al/1976, Geisler et al/1976, Teufel et al/1976, Kristensen et al/1997], später wurde überwiegend Cisplatin als Mono- oder Kombinationstherapie appliziert [Verheijen et al/1985, Sevelda et al/1985].
Die Platintherapie gilt bekanntermaßen als die wirksamste Therapie in der First-line Therapie des Ovarialkarzinoms. Die Analyse der Cochrane Collaboration, die nach den Regeln der Evidence-Based Medicine insgesamt 49 Studien mit 8763 Patientinnen auf Platinwirksamkeit untersuchte, zeigt, dass ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen „Single-Non-Platinum“ und Platinkombinationen von 3% bei zwei Jahren und von 3% bei fünf Jahren zu erwarten ist. Beim Vergleich einer platinhaltigen Kombination gegen eine Platin-Monotherapie, zeigt sich ebenfalls eine Verbesserung von etwa 7% im Gesamtüberleben. Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Carboplatin und Cisplatin wurden nicht beobachtet, die Hazard Ratio (HR) lag bei 1,02, das 95%ige Konfidenzintervall bei 0,93 bis 1,12 [AOCTG/2000].
Die Kombinationstherapie Paclitaxel und Platin (Cisplatin/Carboplatin) gilt auf Basis der Ergebnisse aus europäischen und amerikanischen Studien (GOG 111, European-Canadian Intergroup Trial, GOG 158, OVAR 5) als aktueller Standard in der primären adjuvanten Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [McGuire et al/1996, Piccart et al/2000]. Da Carboplatin besonders im nicht-hämatologischen Spektrum deutliche Vorteile gegenüber dem Cisplatin besitzt und eine Äquieffektivität bewiesen hat (GOG 158, Ovar-3), wird überwiegend die Paclitaxel + Carboplatin-Kombinationsbehandlung favorisiert [Berek et al/1999, Ozols e al/2003, du Bois et al/2003, Gronlund et al/2002].
Eine breite nationale und internationale Diskussion wurde durch Studie der International Collaborative Ovarian Neoplasm Group ausgelöst [Muss et al/2002, Sandercock et al/2002, Sehouli et al/2003-12].
In der sog. ICON-3 Studie wurden im Zeitraum von 02/1995 bis 10/1998- insgesamt 2074 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom aus 130 Zentren aus acht Staaten in einem randomisierten Design einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt.
Verglichen wurde eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Paclitaxel und Carboplatin mit einem Kontrollarm Cyclophosphamid + Adriamycin + Cisplatin (CAP) oder Carboplatin-Monotherapie. Die teilnehmenden Kliniken konnten jeweils die Art der Kontrolltherapie selbst auswählen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten waren 1265 Patientinnen verstorben.
Hierbei zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen einer Therapie mit Paclitaxel plus Carboplatin und dem Kontrollarm (Hazard Ratio 0.98, 95%KI 0,87-1,10, p=0,74).
Die Autoren schlussfolgerten, dass als First-line-Behandlung eine Monotherapie mit Carboplatin und die Kombination CAP ebenso effektiv sind wie die Paclitaxel plus Carboplatin-Kombination [The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group/2002].
Die Studie wies jedoch einige methodische Schwierigkeiten auf.

Insgesamt wurden 20% der Patientinnen mit FIGO-Stadium I oder II in die Studie eingeschlossen. Die oben aufgeführten Studien (GOG 111, GOG 111, European-Canadian Intergroup Trial) schlossen nur Patientinnen mit suboptimalen Operationsergebnis im Stadium III oder IV auf [McGuire et al/1996, Piccart et al/2000].Ein direkter Vergleich dieser Studienergebnisse ist somit nur eingeschränkt möglich. Daher wundert umso mehr die geringe Rate an makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen von nur 30%. Verschiedene Studien zeigen, dass durch Anwendung von multiviszeralen Operationstechniken ca. 35-65% der Patientinnen selbst mit fortgeschrittenen Tumorstadien (FIGO III/IV) tumorfrei operiert werden können [Lichtenegger et al/1998, Eisenkop et al/2001].
Detaillierte Angaben zum operativen Vorgehen finden sich in der Publikation leider nicht, was erheblichen Raum für Spekulationen bietet, zumal nach Studienprotokoll als Mindestempfehlung nur eine Hysterektomie plus Adnektomie formuliert war. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass der postoperative Tumorrest aber als der wichtigste Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom gilt [Bristow et al/2001].
Preliminäre Daten der ICON-3-Studie wurden bereits im Jahr 2000 von Frau Colombo auf dem ASCO 2000 präsentiert. In einer damals vorgestellten Subgruppenanalyse wurde berichtet, dass in Kliniken, die mehr als 25 Patientinnen pro Jahr eingeschlossen hatten, der „experimentelle“ Arm signifikant besser war. In Kliniken mit weniger als 25 eingebrachten Patientinnen war der „Kontrollarm“ statistisch signifikant überlegen [Colombo/2000]. Diese wichtige Zusatzinformation fehlt jedoch komplett in der Volltextversion, was die Transparenz der Studie nicht steigert. Eventuell spiegelt sich in den widersprüchlichen Daten die unterschiedliche Qualität (Operation/Chemotherapie) in den einzelnen teilnehmenden Zentren wider. Bei der Auswertung der Nebenwirkungen wurden die Daten zu den hämatologischen Nebenwirkungen, motorischen Neuropathie und zu „antibiotikabedürftigen“ Fieber nur aus den Nicht-Italien-Staaten hinzugezogen. Ein Grund für diese Selektion von 815 Patientinnen aus Italien wird in der Originalpublikation nicht gegeben.

Eine Randomisation soll Risikoprofile und biologische Charakteristika (z.B. Tumorrest, Alter, Grading, etc.) gleichmäßig auf die zu vergleichenden Therapiearme verteilen. Daher ist eine ähnliche Vor- aber auch Nachtherapie für die Auswertung wichtig. Zur Vortherapie (Operation) liegen wie bereits angeführt keine Daten vor. Bei der Nachtherapie fällt zusätzlich auf, dass 34% der Patientinnen im Carboplatin-Mono-Arm und 30% der Patientinnen im CAP-Arm Paclitaxel als Anschlusskonzept erhalten haben. Auch in der GOG-132-Studie erhielt ein Grossteil der Patientinnen (ca. 50%) eine "Cross over-Therapie", zum Teil sogar lange vor Auftreten einer Tumorprogression [Muggia et al/2000, Muggia/2003].
Nach der Metaanalyse der Cochrane Collaboration aus der Prä-Paclitaxel-Ära konnte eindeutig gezeigt werden, dass platinhaltige Kombinationen einer Platin-Monotherapie überlegen sind, diese Tatsache spiegelt sich jedoch in der ICON-III-Studie nicht wieder, eine Monotherapie mit Platin zeigte keine Unterschiede zu einer platinhaltigen Polychemotherapie (CAP) [The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group/2002].
Trotz methodischer Unklarheiten ist es insgesamt ist es als sehr positiv zu bewerten, dass relevante Fragestellungen zum Ovarialkarzinom im Rahmen von multinationalen Intergroup-Studien nachgegangen wird. Gleichzeitig unterstreicht die ICON III- Studie aber die hohen Anforderungen an die Methodik und Logistik einer Studie, um auch valide Ergebnisse erhalten zu können [Sehouli et al/2003-7].

Folgende drei Therapieregime werden von verschiedenen Arbeitsgruppen als Standard der First-line-Chemotherapie formuliert und fungieren als Kontrollarm randomisierter Studien [Berek et al/1999, Piccart et al/2000, Ozols/2000, du Bois et al/2003]:
3-Stunden-Infusion Paclitaxel (Dosis 175 mg/m²) + Carboplatin (AUC ≥ 5)

24-Stunden-Infusion	Paclitaxel (135 mg/m²) +	Cisplatin (75 mg/m²)
24-Stunden-Infusion	Paclitaxel +	Carboplatin (AUC ≥ 5).

Über die beste Dosierung der Carboplatindosis gibt es bisher keinen wissenschaftlichen Konsensus, die Europäer und Kanadier favorisieren eine Dosierung nach AUC 5, die amerikanischen Arbeitsgruppen eine Dosierung zwischen AUC 6 und 7,5. [Bookman et al/2003, du Bois et al/2003]. Die GOG 158 postuliert den AUC Level 7,5. In Deutschland und Europa setzt sich zunehmend in der klinischen Praxis und Forschung die Dosierung des Carboplatins nach AUC 5 durch.
Eine aktuell publizierte randomisierte Studie konnte insgesamt 253 Patientinnen einschliessen und verglich eine Kombinationstherapie bestehend aus Cyclophosphamid (600 mg/m², i.v) + Cisplatin (100 mg/m², i.v.) mit dem platinintensivierten Regime Carboplatin (300 mg/m²), i.v.) und Cisplatin (100 mg/m², i.v.) über sechs Zyklen im Abstand von 28 Tagen.
Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren konnten keine Unterschiede im progressionsfreien und Gesamtüberleben beobachtet werden. Der nicht-platindosisintensivierte Behandlungsarm zeigte signifikante Vorteile im Nebenwirkungsprofil [Dittrich et al/2004]. In einer weiteren randomisierten Studie wurden 5 gegen 8 Zyklen Carboplatin (400 mg/m²) oder Cisplatin (75 mg/m²) im Abstand von 28 Tagen an 233 Patientinnen untersucht.
Es zeigten sich keine Differenz in der progressionsfreien Zeit (p=0,29) oder im Gesamtüberleben (p=0,53) in den Behandlungsarmen [Lambert et al/1997].
Somit konnte auch diese Studien keine Evidenz für eine Intensivierung der Platindosis erzielen

1.9.3 Behandlung der Frühstadien (FIGO I/II)

Nachdem in den letzten Jahren verschiedene Studien [Young at al 1990, Bolis et al 1995, Tropé et al 2000] keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie für Patientinnen mit Frühstadien zeigen konnten, berichteten Vergote und Koautoren erstmals von einem statistisch signifikanten Benefit für die Frühstadien Ia bis IIa. Insgesamt konnten 925 Patientinnen in die ACTION (Adjuvant Treatment in Ovarian Neoplasm, n=448) und ICON-1 (International Collaboration on Ovarian Neoplasms, n=477) im Zeitraum November 1990 bis Januar 2000 ausgewertet werden.
Beide getrennt durchgeführte Untersuchungen hatten ein gemeinsames Monitoring und das Gesamtüberleben als primäres Studienziel und wurden, um die statistische Power zu erhöhen, gemeinsam ausgewertet [Trimbos et al/2003]. Verglichen wurde eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie (n = 465) mit einer nicht primär adjuvant chemotherapierte Kontrollgruppe (n = 460). Die EORTC-Studie (ACTION) definierte aber im Gegensatz zur ICON-1 klarer die operativen Maßnahmen und die Einschlusskriterien.
In der ACTION wurden folgende Risikofaktoren eingeschlossen: Stadium: Ia oder Ib und Grading 2 oder 3; alle Stadien Ic und IIa und alle Klarzelltumore.
Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 4 Jahren. Sowohl das rezidivfreie 5-Jahre-Überleben (76% vs. 65%) als auch das 5-Jahre Gesamtüberleben war für das chemotherapierte Patientinnenkollektiv mit 82% vs. 74% signifikant besser, wobei das 95% Konfidenzintervall der 8% Differenz zwischen 2% und 12% lag [Trimbos et al/2003].
Nach dieser Analyse profitieren alle Subgruppen von einer platinhaltigen Chemotherapie.Dass die Resultate durch eine Paclitaxel-Carboplatin-Kombination weiter verbessert werden können, ist zwar anzunehmen, aber erst durch prospektive Studien zu belegen. Weiter ist die notwendige Therapiedauer zu untersuchen. Die vorliegende Analyse der ICON-1 und ACTION beruht auf eine Therapie mit mindestens 4 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie. Die GOG hat eine Studie für die Frühstadien konzipiert, die 3

Zyklen einer Paclitaxel (175mg/m²)-Carboplatin (AUC 6)-Kombination (q21d) vs. einer Kombinationstherapie über 3 Zyklen und anschließender Behandlung mit „low-dose“ Paclitaxel (40mg/m²/Woche) über 24 Zyklen bei Patientinnen vergleicht [GOG 175].

1.9.4 Aktuelle Studienkonzepte

Die Prognose ist aber trotz deutlicher Zunahme der operativen Radikalität und verbesserten Chemotherapie insgesamt noch unbefriedigend [Parker SL et al/1996].

Die Primärziele einer First-Line-Chemotherapie sind:
Verbesserung des Gesamtüberlebens
Erhöhung der Responseraten
Verbesserung der Lebensqualität

Der Forschungsschwerpunkt in der First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms liegt bisher bei dem Versuch das Gesamtüberleben zu verbessern. Auch die aktuellen Aktivitäten der nationalen und internationalen Arbeitsgruppen konzentrieren sich auf die Erhöhung der Gesamtüberlebensraten.
Dies wird auf verschiedene Wege versucht zu erreichen:
Optimierung der Taxan-Platin-Kombination (z.B. Docetaxel statt Paclitaxel)
Einbau einer dritten Substanz in die Paclitaxel/Carboplatin-Kombination (z.B. Epirubicin, Topotecan, Gemcitabine)
Erhöhung der Dosisdichte (z.B. Hochdosischemotherapie oder Intervallverkürzung)
Konsolidierungstherapie (z.B. nach Komplettremission weitere Therapiezyklengabe)
Kombination verschiedener Therapiekonzepte (z.B. Chemotherapie in Kombination mit Antikörpertherapie).

Zum Einsatz des Taxanes Docetaxel in der First-line Situation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms lagen bisher nur Phase-I und II- Studien vor. Die SCOTROC-Studiengruppe untersuchte daher die Standardtherapie Paclitaxel (175mgm²) + Carboplatin (AUC 5) mit der Therapie Docetaxel (75mg/m²) + Carboplatin (AUC 5). Insgesamt wurden 1077 Patientinnen mit Stadium Ic bis IV eingeschlossen. Primärziel der Studie war die Verbesserung des progessionsfreien Überlebens um 25%. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 8 Monaten konnten bisher keine Unterschiede im rezidivfreien Überleben oder Gesamtüberleben gezeigt werden [Kaye et al/2002]. Die Kombination Docetaxel + Carboplatin führte zu signifikanten erhöhten hämatologischen Toxizitäten (z.B. 12% neutropenisches Fieber > 7 Tage vs. 1%, Neutropenie Grad IV: 80% vs. 50%) und eine geringeren Neurotoxizitätsrate (Grad II und 3 : 27 vs. 11% und 11 vs. 3%). Insgesamt waren aber erst 50% der Patientinnen bezüglich der Neurotoxizität ausgewertet.

1.9.5 „Dreierkombinationen“

Verschiedene Tripletten werden zu Zeit untersucht, um die Platinresistenz zu überwinden. In der Regel haben sequentielle Regime bessere Toxizitätsprofile als simultane Zytostatikaapplikationen.

Die sequentielle Chemotherapie Paclitaxel (175mg/m²) + Carboplatin (AUC 5) + Epirubicin (60mg/m²) wurde von der deutsch-französischen Intergroup- Studie (AGO-GINECO) gegen die Kombination Paclitaxel + Carboplatin untersucht [du Bois 2001]. Insgesamt wurden 1281 Patientinnen eingeschlossen. Die Dreier-Kombination (TEC) scheint nach den vorliegenden Ergebnissen der AGO und GINECO-Studie (OVAR 5) machbar und gut verträglich zu sein.

Die Therapie mit TEC führte jedoch signifikant häufiger zu Grad III/IV Myelotoxizitäten. Die Kardiotoxizität (1,2% vs. 0,7%) und die Polyneuropathie (Grad II: 22,4 vs. 22,5%, Grad III: 3,6 vs. 4,5%) waren nicht stärker ausgeprägt. Bei einem Follow-up von 30 Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Ansprechdaten (77,4 vs. 68%/p= 0,3) oder im Progessionsfreien Überleben [du Bois et al/2001].

Auch auf der Suche nach der 3. Substanz konzipierte die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und GINECO eine randomisierte Studie, die den Einbau des Topoisomerase-I-Inhibitors Topotecan in die First-Line Therapie in einem sequentiellem Regime mit 6 x Paclitaxel (175mg/m²) + Carboplatin (AUC 5) / q21d + 4 x Topotecan (1,25mg/m²) / q22d (OVAR-7) verglich [Pfisterer et al/2003].
Insgesamt wurden in diese Studie 1308 Patientinnen der FIGO-Stadien IIb- IV eingeschlossen. In der 2003 präsentierten Interimsanalyse zeigte sich durch den Einbau des Topotecans eine signifikante Erhöhung des hämatologischen Toxizitätsprofils. Die Rate febriler Neutropenien und schwerer nicht-hämatologischer Nebenwirkungen waren aber in beide Therapiearmen nicht unterschiedlich. Die im Protokoll vorgesehene Topotecandosis von 1,25 mg/m² konnte bei 87% der Patientinnen appliziert werden. Insgesamt traten Therapieverlängerungen über 28 Tage und Dosisreduktionen aber häufiger im experimentellen Arm auf. Die noch sehr prämaturen Daten zur Remission und zum Progressionsfreien Überleben erlauben bisher keine abschließende Beurteilung dieses Therapieregimes.
Eine weitere Studie zu First-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms wurde von einer italienischen Arbeitsgruppe ebenfalls auf dem Kongress der ASCO 2003 präsentiert [Pignata et al/2003]. Die Arbeitsgruppe um Pignata rekrutierten in die randomisierten Phase-III-Studie insgesamt 528 Patientinnen mit Ovarialkarzinom ein. Alle Patientinnen erhielten zunächst sechs Zyklen der Standardtherapie (Paclitaxel +Carboplatin). Im Unterschied zur deutsch-französischen Studie (OVAR-7) wurden nur Patientinnen, die ein klinisches Ansprechen auf die Ersttherapie zeigten (CR, PR), anschließend randomisiert (n=273). Der eine Studienarm (n=137) erhielt 4 Zyklen Topotecan (1,5mg/m²d1-d5/q21d) und der Kontrollarm (n=136) keine weitere Therapie. Sowohl im medianen progressionsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben zeigte sich auch in dieser Studie kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen [Pignata et al/2003].

Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den letzten Jahren zur Prüfung der 3. Substanz initiiert (siehe Tab. 4).
Die GOG hat im Mai 2001 eine 5-armige randomisierte Studie gestartet (GOG-0182). Insgesamt sollen ca. 3800 Patientinnen eingeschlossen werden. Untersucht wird der Standard Paclitaxel + Carboplatin (PC) gegen PC + Gemcitabin, PC + Docorubicin HCL Liposome gegen die sequentiellen Therapiedubletten Topotecan + Carboplatin gefolgt von Paclitaxel + Carboplatin und Gemcitabin + Carboplatin gefolgt von Paclitaxel + Carboplatin (GOG182).

Tab. 4: Übersicht zu randomisierte Studien zur First-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms zur Überprüfung der 3. Substanz

Gruppe	Therapieregime	Rekrutierungsstatus	Anzahl Patientinnen
AGO/GINECO (OVAR 5)	TC vs. TEC	geschlossen	1281
AGO/GINECO (OVAR 7)	TC vs. TC-Topotecan	geschlossen	1308
NSGO/EORTC/GCG /NCIC	TC vs. TEC	geschlossen	888
SCOTROC	TC vs. Docetaxel + Carboplatin	geschlossen	1077
AGO/GINECO/NSG (OVAR 9)	TC vs. TC + Gemcitabin	offen	> 1000
NCIC/EORTC	TC vs. Topotecan + Cisplatin, gefolgt von TC	offen	–
GOG/MRC/ICON (#182)	TC vs. TC-Gemcitabin vs. TC-PEG vs. Gemcitabin + Carboplatin, gefolgt von TC vs. Topotecan + Carboplatin, gefolgt von TC	offen	4500

CR: komplette Remission; PEG: Paclitaxel, Epirubicin, Gemcitabin; TC: Paclitaxel plus Carboplatin; TEC: Paclitaxel, Epirubicin, Carboplatin

1.9.6 Dosisdichteerhöhung

Ein anderer Forschungsansatz ist der Versuch, das Gesamtüberleben mittels einer Erhöhung der Dosisdichte, d.h. durch höhere Dosis pro Zeiteinheit (z. B. Hochdosistherapie oder Intervallverkürzung) zu erzielen. Curé et al stellten eine Interimsanalyse einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie, die eine Hochdosischemotherapie mit peripheren Stammzellsupport (Carboplatin: 400 mg/m2/d und Cyclophosphamid: 1500 mg/m2/d x d1-4) gegen eine Erhaltungstherapie in konventioneller Dosierung (3x Carboplatin:
300mg/m² + Cyclophosphamid: 500mg/m²/ q28d) vergleicht [Curé et al/2001].
Primäres Studienziel war eine Differenz von 25% im Rezidivfreien Überleben aufzuzeigen. Insgesamt wurden in einem Zeitraum von 7/ 1995 – 11/ 2000 110 Patientinnen eingeschlossen. Als Einschlusskriterien galten u.a. Alter bis 60 Jahren, Patientinnen mit Response auf platinhaltiger Primärtherapie (bei Second look Laparotomie, pathologischer Komplettremission oder Tumorrest < 2cm). Die mediane Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt der Präsentation beträgt 44 Monate. Angaben zum Gesamtüberleben konnten nicht gemacht werden. Im Rezidivfreien Überleben zeigte sich ein signifikanter (p= 0,033) 12 Monatiger Vorteil für die Hochdosisgruppe (n=52). Zwei Patientinnen
starben jedoch toxizitätsbedingt in dieser Behandlungsgruppe. Die Analyse des Gesamtüberlebens werden für 2002 erwartet. In einer Interimsanalyse von 463 der 502 randomisierten Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom konnten Scarfone et al keine höheren Ansprechraten oder 3-Jahres Überlebensraten unter der höheren Paclitaxel-Dosierung mit 225mg/m² im Vergleich zu einer Dosierung mit 175mg/m² in Kombination mit Carboplatin (AUC 6) beobachten (RR 88,6% vs. 88% bzw. 53% vs. 50%) [Scarfone et

al/2001]. Au ch Guastalla und Mitarb. konnten keine höheren Überlebensraten durch eine Erhöhung der Cyclophosphamiddosis (1800mg/m² vs. 500mg/m²) in der Kombination mit Epirubicin (50mg/m²) und Cisplatin (75mg/m²) aber eine deutliche Zunahme der Gesamttoxizitäten beobachten (z.B. Grad III/IV Thrombozytopenie 12 vs. 33%) [Guastalla et al/2001]

1.9.7 Intraperitoneale Chemotherapie

Der vorwiegend intraabdominal lokalisierte Tumorbefall und der häufige Nachweis einer Peritonealkarzinose macht die intraperitoneale Chemotherapie für das Ovarialkarzinom besonders attraktiv. Auch die intraperitoneale zytostatische Behandlung stellt eine Form der dosisdichteintensivierten Therapie dar, da im Vergleich zur konventionellen und intravenös applizierten Therapie deutlich höhere lokale Gesamtdosen erreicht werden können [Markman/2001].
Durch eine intraperitoneale Applikation von Zytostatika wird zu einem versucht eine höhere Konzentration am Tumor zu erreichen (Erhöhung der Bioverfügbarkeit) und zum anderen die systemischen Nebenwirkungen zu vermindern. Als Voraussetzung für eine intraperitoneale Therapie werden im Allgemeinen ein kleines Tumorvolumen und die freie Verteilungsmöglichkeit im Abdomen angesehen [Markman/2001]. Postoperative Ädhäsionen und lokale Katheter-assoziierte Toxizitäten schränken in verschiedenen Studien ihre Anwendung ein [Makhija et al/1999].

Mit der GOG-Studie 172 wurden 2002 vorläufige Daten vorgestellt, die die Aussagen der SWOG9619-Studie [Rothenburg et al/2002] und der GOG114-Studie [Markman et al/2001] erweitern und die Diskussion um den Stellenwert der intraperitonealen Therapie intensiviert haben [Alberts et al/2002].
In die Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG 172) wurden insgesamt 417 Patientinnen mit Stadium III und einem postoperativen Tumorrest kleiner als 1 cm eingeschlossen. Verglichen wurde die Standardtherapie mit 6 Zyklen Paclitaxel (135 mg/m²/i.v. 24h, d1) + Cisplatin (75 mg/m², d2) im Abstand von 21 Tagen mit einer kombinierten intraperitonealen/intravenösen Chemotherapie Paclitaxel (135mg/m² i.v., d1) + Cisplatin 100mg/m² i.p., d2) + Paclitaxel (60mg/m² i.p., d8).
Die Gesamttoxizitäten (Grad III/IV) lagen im intraperitonealen-systemischen Therapiearm höher (stärkere Myelosuppression, vermehrter Infektionsrate, höhere abdominale Schmerzsymptomatik). Das progressionsfreie Überleben war jedoch bei dieser Analyse signifikant besser als im Kontrollarm (24,3 vs. 19,3 Monate). Angaben zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor. Nach den Studien von Alberts (Überleben: 49 vs. 41 Monate) und Markman (Überleben:63 vs. 52 Monate) stellt diese Studie somit die dritte grosse randomisierte Studie dar, die einen Vorteil für die intraperitonealen (bzw. kombinierten) Chemotherapie propagiert.
Folgende Punkte müssen aber kritisch angemerkt werden, die die gemeinsame Vergleichbarkeit der drei Studien erheblich einschränkt:
In der Studie von Alberts et al lautete der Standardarm Cisplatin/Cyclophosphamid, auch in den anderen Studien wurden unterschiedliche „Standards“ und experimentelleTherapien untersucht;
Meist wurden in den berichtetet Studien mehr als nur 1 Änderung im experimentellen (intraperitonealem) Arm vorgenommen (z.B. Applikationsform, Dosis, Schedule);
Die Nachbeobachtungszeit der GOG 172 Studie ist mit 20,7 Monaten noch zu kurz um valide Aussagen zum Progressionsfreien und Gesamtüberleben zu machen;
Bisher ist bei höherer lokaler Konzentration des Zytostatikums die notwendige Dosis nicht definiert;

Die Katheterkomplikationen sind bisher nicht gut beherrschbar;
Nach radikaler Primäroperation existieren oftmals schwere Verwachsungen, die eine homogene intraperitoneale Verteilung der Zytostatika nicht erlauben.

Dennoch verspricht die intraperitoneale Chemotherapie für ein noch spezifischer zu definierendes Patientenkollektiv (z.B. extraovarielles Ovarialkarzinom) ein interessanter Therapieansatz zu sein. Eine Standardtherapie ist diese Therapieform jedoch nicht und sollte vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien zum Einsatz kommen.

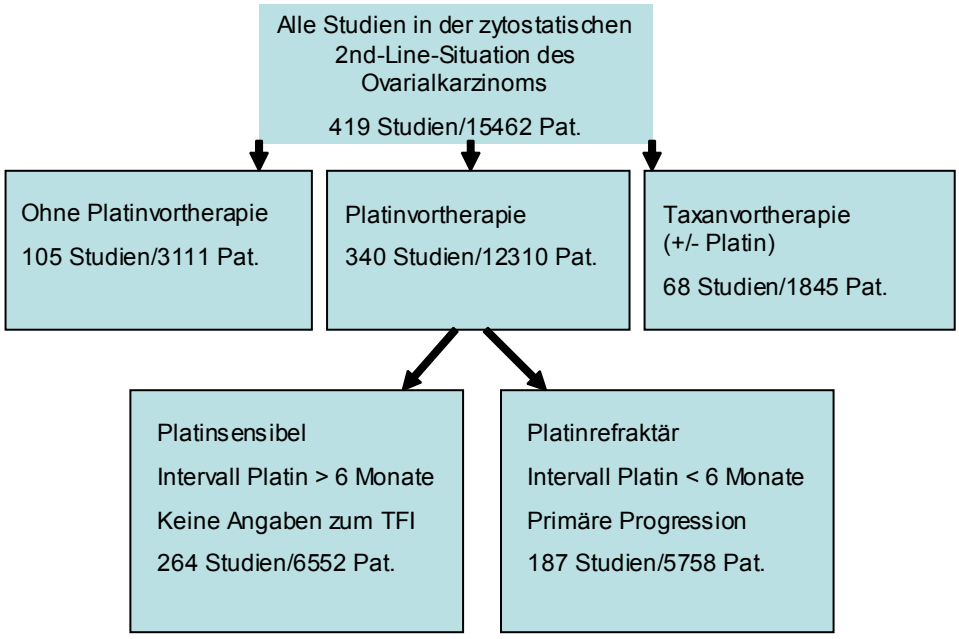
1.10 Rezidivtherapie

Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten von ca. 75% der First-Line-Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin entwickeln etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und versterben an dieser Erkrankung [du Bois et al/2000, Markman/2001, Sehouli et al/2004]. Die zytostatische Rezidivtherapie besitzt daher einen besonderen Stellenwert bezüglich der Tumorkontrolle und Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität.
Verschiedene Substanzen haben auf Basis multizentrischer Studien das Therapiespektrum für die Rezidivtherapie entscheidend vergrößern können. Hierzu werden in der Behandlung des Ovarialkarzinomrezidives verschiedene Substanzen eingesetzt: Gemcitabin, Etoposid, pegliposomale Zubereitung des Doxorubicins, Topotecan, Treosulfan – Substanzen, die sich besonders in ihrem hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungsspektrum unterscheiden. Die bisherigen direkten Vergleiche der einzelnen Zytostatika, wie Paclitaxel vs. Topotecan, Topotecan vs. liposomales Doxorubicin, liposomales Doxorubicin vs. Paclitaxel, konnten keinen eindeutigen Vorteil einer bestimmten Substanz belegen [Berek 2003].
Das Ovarialkarzinomrezidiv ist als „chronische Erkrankung“ anzusehen und stellt somit besondere Anforderungen an das Arzt-Patienten-Gespräch. Langzeittherapien im Sinne einer Tumor- und Symptomkontrolle erscheinen besonders attraktiv, ihr Nutzen muss jedoch durch Studien erst belegt werden.
Für die Prognoseeinschätzung hat sich die Einstufung in sog. platinsensitive und platinrefraktäre (jeweils plus Paclitaxel) Tumoren bewährt [Markmann/2000, Markman et al/2003]. Patientinnen mit platinsensitiven Tumoren und langem rezidivfreiem Intervall (über 12 Monate) profitieren häufig von einer erneuten Operation und zeigen bei der Second-Line-Chemotherapie auch erheblich höhere Ansprechraten als Patientinnen mit platinrefraktären Tumoren [Lichtenegger et al/1998, Eisenkop et al/2001, Markman et al/2003]. Etwa 5% der Patientinnen zeigen eine sog. platinrefraktären Tumor mit primären Tumorwachstum während einer platinhaltigen Chemotherapie [du Bois et al/2000, Markman/2000].
Der Einsatz von Kombinationstherapien in der Rezidivsituation wird insgesamt kontrovers diskutiert. Neuere Phase-II-Studien zeigen höhere Ansprechraten, i. Allg. müssen jedoch bei der simultanen Applikation Dosisreduktionen im Vergleich der Dosen von Monotherapien akzeptiert werden [Sehouli et al/2004]. Der Nutzen einer Kombinationstherapie ist bisher noch unklar.
Verschiedene weitere Faktoren beeinflussen die individuelle Therapieentscheidung im klinischen Alltag, ohne jedoch auf große externe Evidenz zurückgreifen zu können [Markmann/2000, du Bois et al/2000, Kuhn/2003, Sehouli/2003]:
Platin- bzw. paclitaxelfreies Intervall (unter oder über 12 Monate)
Vortherapie(n)
Allgemeine Leistungsfähigkeit, (Organ-)Status, Kormorbidität
Ausmaß der vortherapiebedingten Resttoxizitäten
Tumorausdehnung

Symptom-/Remissionsdruck
Therapieziel
Patientinnenpräferenz

Trotz der Entwicklung verschiedener effektiver Chemotherapeutika existiert für die Rezidivsituation bisher kein allgemein akzeptierter Therapiestandard. Die Datenlage zur systemischen Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs ist insgesamt sehr unbefriedigend, in der Regel fehlen zudem in den Studien Angaben zum ausgewählten Patientinnenkollektiv und zum medianen Gesamtüberleben. Nach einer Datenanalyse aus dem Jahr 2000 wurden nur 4% der Patientinnen im Rahmen randomisierter Studien behandelt [du Bois et al/2000]. Nur wenige Studien schlossen Patientinnen ein, die sowohl mit Platin als auch Paclitaxel vorbehandelt waren (siehe Abb.3).

Abb.3: Daten zum Ovarialkarzinomrezidiv: Datenlage 1966-2000
[mod. nach du Bois et al/2000]



Die Interpretation der spärlichen Literatur wird zusätzlich dadurch erschwert, dass verschiedene Definitionen des Rezidives verwendet werden, was die Patientinnenauswahl und somit auch die Therapieergebnisse erheblich beeinflussen [du Bois et al/2000, Markman et al/2001, Kuhn/2003, Sehouli /2003]:
Alleiniger Anstieg des Tumormarkers CA-125
Anstieg von CA-125 plus Nachweis mittels einer radiologischen Methode (CT, MRT, Sonographie, PET)
Anstieg von CA-125 mit oder ohne Nachweis mittels radiologischen Methode (CT, MRT, Sonographie, PET) plus Symptome

Es ist einleuchtend, dass sich diese Patientinnenkollektive hinsichtlich ihrer Lebensqualität, aber auch in ihrer Prognose erheblich unterscheiden.
Ob Patientinnen von einer frühzeitigen Intervention (z.B. Chemotherapie bei CA-125-Erhöhung) bezüglich ihres Überlebens oder Lebensqualität profitieren, ist bisher ungeklärt.

Der sog. Lead-Time-Bias diskutiert hierbei eine Verlängerung des Therapieintervalles ohne Beeinflussung des Gesamtüberlebens [Sehouli et al/ 2002].
Ziel in der Rezidivtherapie ist neben der Tumorkontrolle die Verbesserung oder Stabilisierung der Lebensqualität, wobei das lebensqualitätsbestimmende Symptom vor Therapiebeginn von der Patientin und dem Arzt identifiziert werden sollte.

Eine Vielzahl von Phase-I und II-Studien, die sog. „Biological Modifiern“ (z.B. Farnesyltransferaseinhibitoren) oder Immuntherapeutika (z.B. ACA-125, Trastuzumab) wurden aktuell konzipiert.

In einer aktuellen Studie (2003) untersuchten Bookman et al Patientinnen mit messbaren persistierenden oder rezidivierten epithelialem Ovarialkarzinom oder Peritonealkarzinom und einer 2+ oder 3+ HER2 Überexpression [Bookman et al/2003].
Hierbei erhielten die Patientinnen intravenös Trastuzumab mit einer Initialdosis von 4 mg/kg anschliessend 2 mg/kg wöchentlich.
Insgesamt konnten 837 Tumorproben auf die Expression von HER2 untersucht werden. 95 Patientinnen (11.4%) wiesen eine 2+/3+ Expression auf. 45 chemotherapievorbehandelte Patientinnen konnten in die Behandlung eingeschlossen werden. Die beobachteten Toxizitäten waren sehr gering, therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf. Die Ansprechrate lag jedoch nur bei 7,3% (1x CR, 2x PR). Das mediane Behandlungsintervall lag bei 8 Wochen (Range, 2 bis 104 Wochen), das mediane progressionsfreie Intervall bei 2 Monaten.
Diese Studie zeigt die limitierten Einsatzmöglichkeiten des Trastuzumabs beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom auf. Auch scheint die Expression bei platin-refraktären Patientinnen im Vergleich bei platin-/paclitaxel-sensiblen Patientinnen nicht erhöht sein [Peethambaram et al/ 2003], so dass ein breiter Einsatz in diesem Kollektiv nicht sinnvoll erscheint.

Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen den Einsatz von Fb(ab)2-Fragmenten von CA-125-spezifischen Antikörpern [Jurcic et al/1994, Omelyanenko et al/1998].
Zu den potentesten bispezifischen monoklonalen Antiköper (BsMAb´s) gehören diejenigen Proteine, die die Effektorzellen via T-Zell-Antigen Rezeptoren oder Fc-Rezeptoren der natürlichen Killerzellen aktivieren [Jurcic et al/1994].

Die immuntherapeutische Wirkung zum Beispiel von OVAREX® (MAb-B43.13) beruht auf der Induktion von autologen Antigenen in Form von anti-idiotypischen Antikörpern und zusätzlich auf eine veränderte Präsentation des nativen CA-125 Antigens.

Bei der Exposition gegen anti-CA 125-Antikörper wie dem MAb-B43.13 (OVAREX®) erfolgt eine Aktivierung der Idiotypen-Netzwerkkaskade, als deren Ergebnis anti-idiotypische (AB2) und anti-anti-idiotypische (AB3) Antikörper entstehen. Die Antigen-bindenden Domänen dieser Antikörper stellen somit Spiegelbilder des CA-125 Epitops oder des Idiotops des murinen Antikörpers dar. Dies induziert eine bestehende Immuntoleranz gegen das CA-125-Antigen.
Mit dem murinen monoklonalen Anti-CA-125-Antikörper MAb B43.13 (Ovarex) wurden 345 Patientinnen im Stadium FIGO III/IV nach Tumorreduktion und Chemotherapie (ASCO 2001) verblindet und placebo-kontrolliert behandelt. Die unabhängig durchgeführte Interimsanalyse ergab eine HAMA-Response von mehr als 5000 ng/ml bei 51% der Verum-Gruppe. Mit der Immunreaktion korrelierte die Zeit bis zum Rezidiv (TTR) mit median 18,9 Monaten gegenüber 11,3 Monaten in der Placebo-Gruppe [Berek et al/2001].

Für zukunftsweisende klinische Studien stehen weitere sehr interessant neue Substanzen und Therapiestrategien zur Verfügung. Hierzu zählen auch verschiedene Angiogeneseinhibitoren, wie der oral wirksame spezifische EGF-Rezeptor- Tyrosinkinase-Inhibitor ZD1839 [Lorusso et al/2003]. Zum Tamoxifen, welches neben einer antiöstrogenen auch eine anti-angiogenetische Wirkung [Lindner et al/1997] besitzt, existiert ein Cochrane Review [Wiliams/2001]. Hierbei wurden insgesamt 12 nicht-randomisierte und zwei radomisierte Studien in die Analyse einbezogen. Die objektive Tumorresponserate lag bei 9,6% und variierte in den Fallserien zwischen 0% und 56%. In 31,9% wurde von einem „Stable disease“ berichtet.
Zu den wichtigen Zielkriterien Ansprechdauer, Gesamtüberleben, Symptomkontrolle und Lebensqualität konnte leider wegen ungenügender Daten keine Aussagen gemacht werden [Wiliams/2001].

Diese Palette an „neuen“ Substanzen gilt es in den nächsten Jahren auf Basis von klinischen Studien möglichst effektiv in das multimodale Therapiekonzept des Ovarialkarzinoms zu integrieren [DiSaia et al/2003].

2 Eigene Arbeiten

2.1 Risikofaktoren/Prognosefaktoren

Eine Vielzahl von Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom bisher identifiziert worden, die jedoch aufgrund ungenügender Daten bezüglich ihres Stellenwertes als „echter“ Prognosefaktor in der Literatur häufig kontrovers diskutiert werden. Mit dem kontinuierlich wachsenden Verständnis der Tumorbiologie des Ovarialkarzinoms und mit Hilfe neuer molekularbiologischer Techniken lassen sich zunehmend weitere neue potentielle Prognosefaktoren identifizieren, die jedoch meist noch auf die Bestätigung durch grössere Fallserien warten lassen.
Zytokine scheinen in der Tumorogenese maligner Ovarialtumore eine besondere Rolle zu spielen und sind auf der Suche nach neuen Prognosefaktoren in den letzten Jahren in den Blickpunkt des Forschungsinteresses verschiedener Arbeitsgruppen gerückt. Basis der Arbeiten war die Beobachtung, dass konstitutive Mengen an Il-6 von menschlichen Ovarialkarzinomzellen in vitro gebildet werden [Watson et al/1990]. Die Untersuchung der Zytokin-mRNA von Biopsaten humaner Ovarialkarzinome erbrachte beispielsweise ein spezifisches Zytokin-Profil mit Anreicherung von Wachstumsfaktoren und proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und geringere Expression Lymphozyten-assoziierter Zytokine [Burke et al/1996]. Die Arbeitsgruppe von Scambia wies zudem einen Zusammenhang zwischen erhöhten Il-6-Konzentrationen im Serum und einer schlechteren Prognose sowie schlechteren Ansprechbarkeit auf die Chemotherapie nach [Scambia et al/1994, 1995, Tempfer et al/1997]. Auch das proinflammatorische Zytokin Il-8 mit seiner chemotaktischen Wirksamkeit auf neutrophile Granulozyten ist in der Aszitesflüssigkeit von Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren gegenüber jenen mit gutartigen Ovarialtumoren erhöht [Radke et al/1996]. Aber auch eher entzündungshemmende, immunsuppressive oder das Tumorwachstum hemmende Zytokine wie das Il-4, das Il-10 und der Il-1-RA sind mit dem Ovarialkarzinom assoziiert [Pisa et al/1992, Gottlieb et al/1993, Radke et al/1996, Schondorf et al/1997]. In vitro ist die Bildung von Il-1RA bzw. die intrazelluläre Expression durch Ovarialkarzinomzellen nachgewiesen [Watson et al/1990, Burger et al/1993].

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass bei der Tumorogenese solider Malignome das Netzwerk der Il-1- Zytokine eine besondere Rolle spielt [Dinarello et al/1991, van Lee al/1991, Smith et al/1993, Castrilli et al/1997].
Neuere Untersuchungen fokussieren auf den Nachweis von Genpolymorphismen [Hefler et al/2003].
Polymorphismen eines spezifischen Gens können potentiell zu einer veränderten Gentranskription und Stabilität der Messenger- RNA führen.
Aktuelle Untersuchungen beschreiben einen Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus des Interleukin Rezeptorantagonist Gen (Il-1RA) und dem Vorliegen von soliden Malignomen [Castrilli et al/1997, Fujiwaki et al/1997, El-Omar et al/2000, Sehouli et al/2003].
So zeigte sich in einer Studie von El-Omar, dass ein Polymorphismus des Il-1RA mit einem zunehmenden Risiko für ein Magenkarzinom assoziiert ist. Patienten mit einem homozygoten Allel 2 hatten hierbei ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms [El-Omar et al/2000].
Zu gynäkologischen Tumoren liegen in der Literatur nur marginale Daten vor.
In einer Studie an Patientinnen mit histologisch nachgewiesenen Zervixkarzinom, konnten wir ebenfalls dieser Frage nachgehen [Sehouli et al/2003-10].
Studien, die diesen Zusammenhang bei Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinom, untersucht haben, sind bisher nicht durchgeführt worden.
Aus diesem Grund hatten wir die vorliegende Studie konzipiert, um das Allelmuster des Il-1RA bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu analysieren. Ausserdem sollte die Frage beantwortet werden, ob sich Hinweise finden lassen ob der Nachweis eines spezifischen Allels für die Entwicklung das Ovarialkarzinom prädisponiert.
Methodik:
Im Rahmen einer Fall-Kontroll Studie (Zeitraum: 6/2001-9/2002) wurden in unserer Klinik insgesamt 162 Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Ovarialkarzinom mit 121 Frauen mit gutartigen gynäkologischen Erkrankungen (Kontrollgruppe) verglichen.
Die Asservierung der EDTA-Blutproben (2 mL) erfolgte prospektiv. Mit Hilfe des DNA-Blood QIAGEN Systems (QIAamp DNA Blood Midi Kit, Hilden, Germany) wurden die DNA-Fragmente aus dem Blut extrahiert.
Anschließend wurde eine Polymerase Chain Reaction (PCR) mit Primern mit „86-bp Repeat Regions“ im Intron 2 des Il-1 RA für den Genotyp Il-1 RA durchgeführt.
Die Polymerase Chain Reaction (PCR) umfasste folgende Teilschritte:
Denaturierung bei 94°C für 5 Minuten
30 Zyklen bei 94°C über 1 Minute, 60°C über 1 Minute, 70°C über 2 Minuten
Endverlängerung bei 70°C für 4 Minuten.

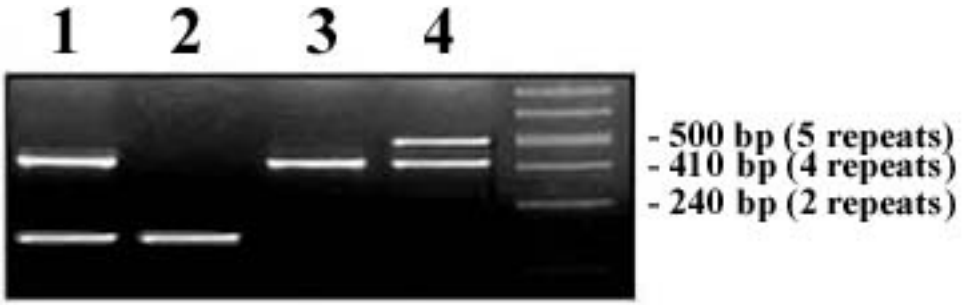
Das Wildtyp Allel (Allel 1) umfasste eine 410-bp Bande mit 4 Kopien eines 86-bp Abschnittes. Veränderte Allele umfassten 240-bp Band mit 2 Kopien eines 86-bp Abschnittes (Allel 2) und eine 500-bp Bande mit 5 Kopien eines 86-bp Abschnittes (Allel 3).
Anschliessend wurden die PCR-Produkte auf einem 3% Agarosegel aufgetragen und mit SYBR Green I gefärbt (FMC Bio Products Europe, Vallensbaek Strand, Denmark; Statistical Analysis) (Abb.1).

Folgende Zielstellungen wurden für die Studie definiert:
Untersuchung der Polymorphismen des Gens Il-1 RA bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.
Untersuchung einer potentiellen Prädisposition für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms mit einem Il-1RA Polymorphismus.

Untersuchung des Zusammenhangs bestimmter exprimierter Allele mit klassischen Prognosefaktoren und Zielparameter, wie Alter, FIGO- und TNM-Stadium, Grading, Histologie, postoperativer Tumorrest, rezidivfreies Intervall und Gesamtüberleben.

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese Studie definiert:
Alter ≥18 Jahren
Patientinnen mit histologisch gesicherten Ovarialkarzinom
Schriftliche Einverständniserklärung der geschäftsfähigen Patientin
Ergebnisse:
Die Charakteristika der Patientinnen mit Ovarialkarzinom und der Kontrollgruppe sind der Originalpublikation zu entnehmen.
Am häufigsten wurde der histologische Typ eines serös- papillären Ovarialkarzinoms (66,7 %) beobachtet. Um die statistische Validität zu erhöhen, wurden die folgenden Untergruppen für die Analysen zusammengefasst: Stadium I+II und III+IV; histologischer Malignitätsgrad: I+II und III.
Alle vier Allele konnten im Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Eine Patientin war homozygot für das Allel 4 und 6 Patientinnen für das Allel 2. Eine Patientin in der Kontrollgruppe war heterozygot für Allele 3 (Il-1 RA 2/3).
Zusätzlich wurden alle relevanten klinischen Daten der Patientinnen mit Ovarialkarzinom und Expression des heterozygoten Genotyps des Allel 2 (Il-RA 1/2) mit Patientinnen mit anderen Genotypen verglichen. Hierbei liessen sich weder signifikante Unterschiede noch signifikante Korrelationen mit etablierten Prognosefaktoren, wie FIGO Stadium (p=0,53), histologischer Grading (p=0,67), Rezidivstatus (p=0,72), und Alter (p=0,27) nachweisen.
Signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen mit Ovarialkarzinom und der Kontrollgruppe bezüglich der Allele 1/3 (0,9% vs. 2,7%; p=0,6) und homozygoten Allel 1 (Il-1RA 1/1; 73,2% vs. 62,0%; p= 0,013) konnten nicht gefunden werden.
Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch in der Verteilung des Genotyps hinsichtlich des heterozygoten Allels 2 beobachtet (Il-1 RA 1/2; 32,4% vs. 15,2%; p=0,004). Patientinnen, die das heterozygote Allel 2 des Il-1 RA (Allel 1/2) aufweisen, haben nach unserer Untersuchung ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms (Odds Ratio= 2,7, 95%KI: 1,4- 5,2).

Abb.4: Allele 1,2, und 3 des Il-1 RA (3% Agarosegel)



Spalte1: Heterozygotie für Allel 1/ Allel 2 (Il-1 RA 1/2).
Spalte 2:Homozygotie für Allel 1 (Il-1 RA 1/1).
Spalte 3: Homozygotie für Allel 2 (Il-1 RA 2/2).
Spalte 4: Heterozygotie Allele 1/Allel 3 (Il-1 RA 1/3).

Auch unsere Studie an Patientinnen mit Zervixkarzinom bestätigten die oben vorgestellten Ergebnisse. Im Zeitraum Juli 2000 bis Februar 2001 wurden insgesamt 113 Frauen mit histologisch nachgewiesenen Zervixkarzinom eingeschlossen. Als Vergleichgruppe dienten 107 Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen.

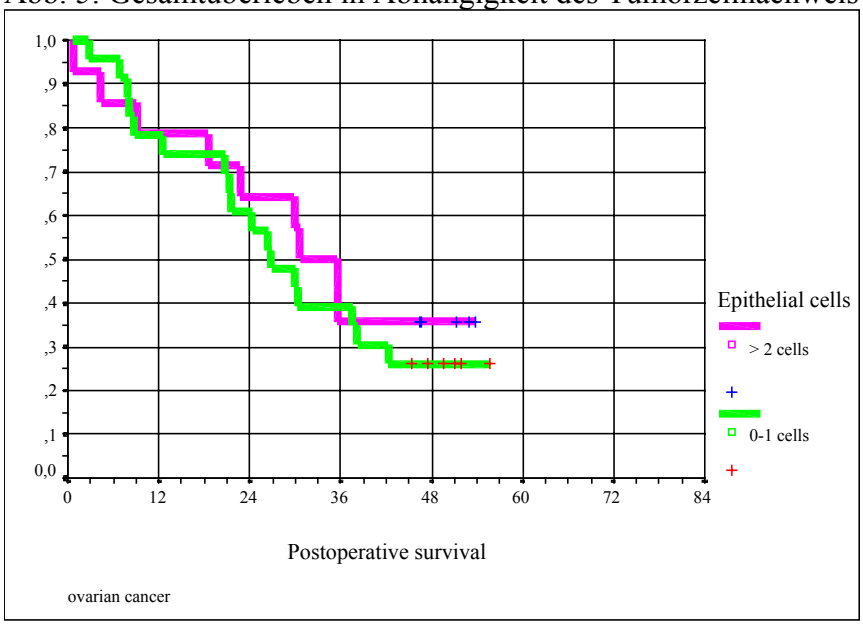
Das mediane Alter der rekrutierten Patientinnen mit Zervixkarzinom betrug 46 Jahre (Range, 25-80 Jahre). Alle vier Allele konnten auch in diesem Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Eine Patientin war homozygot für das Allel 3 und 9 Patientinnen für das Allel 2. Drei Patientinnen in der Kontrollgruppe waren heterozygot für Allel 3 (Il-1 RA 2/3). Signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen mit Zervixkarzinom und der Kontrollgruppe bezüglich der Allele 1/3 (4,4% vs. 3,7%; p=1,0) und des homozygoten Allels 2 (Il-1RA 2/2; 8,0% vs. 6,5%; p= 0,7) konnten nicht gefunden werden.
Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde ebenfalls in der Verteilung des Genotyps hinsichtlich des heterozygoten Allels 2 beobachtet (Il-1 RA 1/2; 24.8% vs. 13.1%; p=0.039).

Originalpublikationen:
Sehouli J, Mustea A, Koensgen D, Lichtenegger W. Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism in Epithelial Ovarian Cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 11/2003; 12:1205-1208.
Mustea A, Sehouli J, Konsgen D, Stengel D, Sofroni D, Lichtenegger W.
Interleukin 1 receptor antagonist (Il-1RA) polymorphism in women with cervical cancer. Anticancer Res. 2003 Mar-Apr;23(2A):1099-102.
Sehouli J, Mustea A, Könsgen D, Katsares I, Lichtenegger W. Polymorphism of Il-1 Receptor Antagonist Gene: Role in Cancer. Anticancer Research 2002; 22:3421-3424.

Verschiedene klinische und histopathologische Prognosefaktoren haben sich im klinischen Management gynäkologischer Malignome durchsetzten können und beeinflussen u.a. die Indikation zu einer adjuvanten Therapie.
Hierzu zählen z.B. das Tumorstadium [Vergote et al/2001], der Lymphknotenstatus [Panici et al/1999] und der postoperative Tumorrest [Bristow et al/2000] beim Ovarialkarzinom.
Neuere Studien berichten, dass der Nachweis von epithelialen Zellen im Knochenmark zusätzlich Informationen zur Tumorlast und Prognose liefert [Lambrechts et al/1998, Harbeck et al/1994, Janni et al/2001].
Hierbei hat sich der unterschiedlich definierte Begriff “Minimal Residual Disease” etablieren können [Pantel et al/2001]. Im Allgemeinen werden hierunter mikroskopisch nachgewiesene Tumorresiduen in verschiedenen Geweben oder Körperflüssigkeiten und eine systemische Zelldissiminierung nach einer R0-Tuomrresektion verstanden [Diel et al/1999].
Ein Nachweis von Einzellzellen oder kleinen Tumorzellformationen werden in der Literatur as “isolated, disseminated tumor cells” (IDT) bezeichnet [Oruzio et al/1997].
Die Mehrzahl der Publikationen fokussieren auf den Nachweis von epithelialen Zellen mittels verschiedener immunhistochemischer Antikörper im Knochenmark von Patienten mit soliden Tumoren [Harbeck et al/1994, Diel et al/1999, Janni et al/2001, Gabriel et al/2001, Braun et al/2001].
Andere Arbeitsgruppen untersuchen die Möglichkeit des Tumorzellnachweis im peripheren Blut von Patientinnen mit Ovarialkarzinom [Slovin et al/1998, Zhong et al/1998, Marth et al/2002]. So konnten Marth et al. zeigen, dass sich Tumorzellen in 21% im Knochenmark und in 12% im peripheren Blut von Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinom (n=90) detektiert werden konnten. Nahezu zwei Drittel der Patientinnen mit disseminierten Tumorzellnachweis wiesen in beiden Kompartimenten positive Resultate auf [Marth et al/2002].
Die Datenlage ist aber insgesamt zum Nachweis epithelialer Zellen im peripheren Blut von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, insbesondere für das Ovarialkarzinom, sehr ungenügend. Aus diesem Grund haben wir die folgenden prospektiven Studien konzipiert.
Zu einem wollten wir bestimmen, ob die Ergebnisse mit unterschiedlichen Antikörpern übereinstimmen, und zum anderen, ob der Tumorzellnachweis mit konventionellen Prognosefaktoren korreliert und prognostische Informationen liefern kann.

Methodik:
Eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit benignen und malignen Tumoren, die einer Operation unterzogen wurden, da der histologische Nachweis als „Goldstandard-Vergleichmethode“ galt. Bei Angabe von Fernmetastasen reichte der Nachweis mittels bildmorphologischer Methoden (z.B. Sonographie, CT, MRT)
Ausserdem wurde schriftlich die Einverständniserklärung eingeholt.
Um einen möglichen Effekt von Tumortherapien auszuschliessen, wurden nur Patientinnen für die Teilnahme an dieser Studie zugelassen, die innerhalb der letzten sechs Monate keine Chemo- oder Immuntherapie erhalten hatten.
In unseren Untersuchungen verwendeten wir für die Detektion von epithelialen Zellen die Zytokeratinantikörper CK 8-18 und A45-B/B3 und die APAAP Methode.
Der Nachweis der „Tumorzellen“ im peripheren Blut erfolgte verblindet ohne Kenntnis der klinischen oder histologischen Diagnose.
Ergebnisse:
Im Zeitraum von 1997 bis März 1999, konnten insgesamt 167 Frauen mit malignen gynäkologischen Tumoren in die Studie eingeschlossen werden.
Hierbei wiesen 42 Patientinnen die Diagnose Ovarialkarzinom auf.
Die FIGO-Stadienverteilung dieser Patientinnen war wie folgt: I: 9,5%, FIGO II:7,1%, FIGO III:42,9% und IV: 40,5%. Weitere 91 Patientinnen ohne maligne Grunderkrankung fungierten als Kontrollgruppe.
Insgesamt konnten wir in 47 von 167 (28%) Patientinnen mit malignen gynäkologischen Tumoren und in 5 der 91 (6%) Patientinnen mit benignen Erkrankungen ein „positiver Zellnachweis erbracht werden (Cut-off-Wert ≥ 2).
Die Sensitivität lag jedoch nur bei 26% (95% Konfindenzintervall: 20-33% und die Spezifität bei 94% (95% Konfidenzintervall: 88-99%). Beim Vergleich der Methoden A CK 8-18 und B (A45-B/B3) zeigten sich erhebliche Unterschiede:
A (CK8-18): Spezifität= 84% (95%KI: 74-95%), Sensitivität= 42% (95% KI: 31-52%). B (A45-B/B3): Spezifität: 100%, Sensitivität = 10% (95% KI: 4-17%).
Überraschend war in unserer Studie das Ergebnis, das 40,5% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom einen positiven Tumorzellnachweis hatten (Cut-off-level ≥ 2).
Möglicherweise ist der hohe Anteil der fortgeschrittenen Tumorstadien für dieses Resultat verantwortlich.
Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Patientinnen mit malignen Erkrankungen lag bei 45,9 Monaten (Range 0,7-63 Monaten). Hierbei war eine Mortalitätsrate von 45,8% zu berechnen.
Von den Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren 69% im Beobachtungszeitraum verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom bei 32 Monaten (95%KI: 26-38 Monaten). Statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Zellnachweis und konventionellen Prognosefaktoren konnten nicht beobachtet werden. In der vorliegenden Studie zeigten sich ausserdem weder beim Gesamtvergleich von Krebspatientinnen mit und ohne „positiven Zellnachweis“ noch bei der Subgruppe Ovarialkarzinom Unterschiede im Gesamtüberleben (siehe Abb. 5).

Abb. 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Tumorzellnachweis



Originalpublikationen:
Sehouli J, Könsgen D, Nimpsch R, Oskay G, Stengel D, Oertel J, Lichtenegger W, Mustea A. Detection of Epithelial Carcinoma Cells in the Blood of Patients with Gynaecological Malignancies. Anticancer Research 23(2A):1093-1097.

Sehouli J, Konsgen D, Nimpsch R, Stengel D, Oskay G, Mustea A, Oertel J, Lichtenegger W. Prognostic significance of epithelial cells in the blood of patients with gynaecological malignancies. Anticancer Res. 2003 Sep-Oct;23(5b):4133-40

Die Cyclooxygenase-2 (COX-2) ist das Schlüsselenzym der Eiconasoid-Biosynthese und ist in die Tumorgenese involviert [Denkert et al/2003]. Eine Expression von COX-2 wird in etwa 42% der primären Ovarialkarzinome beschrieben. Verschiedene Untersuchungen beschreiben, dass Patientinnen mit einer hohen COX-2-Expression im Tumorgewebe im Vergleich zu COX-2 negative Tumore häufiger platinresistent und kürzere mediane Überlebenszeiten aufweisen [Ferrandina et al/ 2002, Denkert et al/2002, Ali-Fehmi et al/2003]. In einer multivariaten Analyse von Denkert et al an 86 Ovarialkarzonomen und 19 LMP-Tumoren stellte sich eine COX-2-Überexpression als einen unabhängigen Prognosefaktor dar: RR 2,74/ 95%KI 1,38- 5,47 [Denkert et al/2002]).
Dixon et al konnten in ihrer Studie erste Hinweise dafür liefern dass eine Überxpression des HuR, der als stabilisierender Faktor der mRNA gilt, auch zu einer Überexpression COX-2 führt [Dixon et al/2001].
Unsere interdisziplinäre Arbeitsgruppe konnte in einer aktuellen Untersuchung an Tumorproben von 83 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und neun Ovarialkarzinomzelllinien die hohe Expression von HuR nachweisen.
Während die nukleäre HuR-Expressionsrate in invasiven Ovarialkarzinomen bei 81% lag, zeigten Borderlinetumore und Ovar-Normalgewebe nur in 56% bzw. 0% eine Expression. Ähnliche Unterschiede konnten in der zytoplasmatischen HuR-Expression (45% vs. 13% vs. 0%) beobachtet werden.
Die mediane Nachbeobachtung der Patientinnen mit Ovarialkarzinom lag bei 40 Monaten (Range, 0,3-121 Monaten).

Eine zytoplasmatische Expression von HuR zeigte sich in der multivariaten Analysis (Cox Regression) sowohl in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben neben dem FIGO-Stadium und dem Alter als unabhängiger Prognosefaktor. Das geringere Gesamtüberleben war hiernach mit einem relativen Risiko von 2,62 (95%KI 1,32-5,18) assoziiert.
Die Dysregulation des mRNA-Stabilitätsfaktors HuR scheint somit für eine Überexpression von COX-2 und für eine schlechtere Prognose mit verantwortlich zu sein.
Dieser beim Ovarialkarzinom erstmals beschriebene Zusammenhang sollte nun in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

Originalpublikation:
Denkert C, Weichert W, Pest S, Koch I, Licht D, Kobel M, Reles A, Sehouli J, Dietel M, Hauptmann S. Overexpression of the Embryonic-Lethal Abnormal Vision-like Protein HuR in Ovarian Carcinoma Is a Prognostic Factor and Is Associated with Increased Cyclooxygenase 2 Expression. Cancer Res 2004, 64:189-195.

2.2 Diagnostik

Maligne Tumoren des Ovars werden in über 70% der FälLeerst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da sie zu Beginn der Erkrankung symptomarm sind und effektive Früherkennungsmethoden fehlen [11].
Verschiedene Verfahren werden neben der gynäkologischen Palpationsuntersuchung zur Diagnostik des Ovarialkarzinoms eingesetzt, hierzu zählen:
Bestimmung von serologischen Markern (z.B. CA-125)
vaginale und abdominale Sonographie
Computertomographie
Magnetresonanztomographie
Positronenemissionstomographie [Sehouli/2003].

Die Aussagefähigkeit der Untersuchungsergebnisse wird im Allgemeinen von verschiedenen Faktoren, wie Patientenselektion und von der Erfahrung des Untersuchers stark beeinflusst und schränkt somit die Vergleichbarkeit der publizierten Studien erheblich ein.

Differentialdiagnose
Aufgrund der Seltenheit und der häufig sehr unspezifischen Symptomatik ist die klinische Diagnose Ovarialkarzinom oftmals schwierig.
Vom Ovarialkarzinom müssen daher verschiedene benigne und andere maligne Prozesse im kleinen Becken abgegrenzt werden.Hierzu zählen unter anderem:
Entzündliche Erkrankungen
Tuboovarialabzeß
Abzeß ausgehend von einer Appendizitis
Abzeß ausgehend von einer Sigmadivertikulitis
Hydro- Saktosalpinx (flüssigkeitsgefüllte Eileiter, zumeist nach Entzündungen) Tuberkulose [Ronay et al/1989]
Extrauteringravidität (positiver Schwangerschaftstest!)
Endometriose
Gestielte und intraligamentäre Myome
Tumoren der Eileiter und Mesosalpinx
- Paraovarialzysten/Hydatiden
- Tubenkarzinom
- Teratome

Granulosazelltumore des Ovars
Borderlinetumore des Ovars
Rektum- und Sigmakarzinom mit Infiltration der Adnexe
Appendixkarzinom

So konnten wir in einem Fallbericht einer 58jährigen Patientin auf die Schwierigkeit in der Differentialdiagnose des Ovarialkarzinoms hinweisen [Sehouli et al/2002-2].

Tab. 5: Vergleich zwichen einem primären Appendixkarzinom und primären Ovarialkarzinom

	Appendix-Ca	Ovar-Ca
Symptome:	Bild der akuten oder chronischen Appendicitis oder Abszessgeschehen *[4;9;12]	Gastrointestinale Symptome, Unterbauchschmerzen [5]
Häufigkeiten:	0,2 – 0,5% aller malignen gastrointestinalen Tumore [11]	4% aller Krebsdiagnosen [13]
Altersgipfel:	40 – 65 Jahre [4]	40 – 65 Jahre [14]
Staging:	Chirurgisch	Chirurgisch
Klassifikationsschema:	Dukes	FIGO
Verteilung der Tumorstadien	Dukes B1 und B2: 62,5% [6]	FIGO III und IV: 70% [1]
Chirurgische Therapie	Appendektomie, Hemikolektomie rechts [4;6;12]	Hysterektomie, Adnektomie, Appendektomie, Omentektomie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie [10]
Adjuvante Chemotherapie	Nicht standardmässig (im Einzelfall Platin/FU-Kombination)	Platin-Paclitaxel Kombination [22]

*Die Literaturstellen beziehen sich auf die Originalpublikation[Sehouli et al/2002-2].

Die Granulosazelltumoren des Ovars sind sowohl morphologisch als auch tumorbiologisch von den epithelialen Ovarialkarzinomen abzugrenzen.
Ferner sind Granulosazelltumore mit einer Inzidenz von ca. 0,5-1,5/100 000 Frauen wesentlich seltener als Ovarialkarzinome [Savage et al/1998, Sehouli et al/2003].
Unsere Arbeitsgruppe führte eine retrospektive Analyse zum Granulosazelltumore des Ovars durch, die mit 65 Patientinnen und einem medianen Nachbeobachtungsintervall von 75 Monaten (range, 6-315 Monate) auch die grösste deutsche Studie und die Untersuchung mit der längsten Nachbeobachtungszeit ihrer Art überhaupt darstellt.
Ergebnisse:
Das 5- und 10-JahreGesamtüberleben lag bei 87% und 76%. Im Gegensatz zu den Erfahrungen beim Ovarialkarzinom, wo ca. 75% ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO III/IV) präsentieren, wiesen in dieser Untersuchung 80% der Patientinnen mit Granulosazelltumoren des Ovars ein Stadium I auf. Insgesamt 18 Patientinnen entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung ein Tumorrezidiv, welches nach einem medianen Intervall von 60 Monaten (Range 3-221 Monate) auftrat.
Das durchschnittliche mediane Gesamtüberleben lag für diese Patientinnen lag bei 55 Monaten (Range, 3-221 Monaten). Die 10-Jahres-Überlebensrate lag trotz Rezidiv bei 56,8%. Diese Daten stehen ebenfalls in Kontrast zum klinischen Verlauf bei Patientinnen mit

Ovarialkarzinom, da diese Tumorrezidive meist innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre auftreten und die meisten Patientinnen daran versterben.
Folgende Prognosefaktoren liessen sich in unserer Studie identifizieren: Mitoserate (p=0,003), Tumorstadium (p<0.001) und postoperativen Resttumor (p<0.001).

Originalpublikationen:
Sehouli J, Kopetsch OJ, Ricke J, Buchmann E, Stengel D, Riess H, Weidemann H, Schaper F, Freiesleben W, Lichtenegger. Primary Mucinous Adenocarcinoma of the appendix: A rare entity in the differential diagnosis of ovarian cancer. Journal Obstet. Gynaecol. Res. 10/2000; 26(5):333-339

Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann M, Kühn W, Nehmzow M, Opri F, Klare P, Dietel M, Lichtenegger W. Granulosa Cell Tumor of the Ovary: 10 Years Follow-Up data of 65 Patients. Anticancer Research (accepted and in press 2004)

75% der Patientinnen mit primären Ovarialkarzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium (FIGO III/IV): Das 5-Jahre-Gesamtüberleben liegt für diese Patientinnengruppe nur bei ca. 25% [Gershenson et al/1998].
Geeignete Screening- bzw- Vorsorgeuntersuchungen fehlen wegen unzureichender Sensitivität und Spezifität und unzureichendem Vorhersagewert der verschiedenen diagnostischen Methoden.
Der Serummarker CA-125 ist bei ca. 80% aller epithelialen Ovarialkarzinome präoperativ erhöht [NIH/1994].
Das CA-125 kann kann auch bei nicht-malignen Erkrankungen, wie Endometriose und Leberszirrhose, und bei Gesunden erhöht sein [Saksela et al/1993, Sehouli et al/2003].
Unsere Arbeistgruppe konnte zudem zeigen, dass erhöhte Konzenrationen von CA-125 auch bei anderen soliden Karzinomen, wie dem Appendixkarzinom vorkommen können. In einem von unserer Arbeitsgruppe publizierten Fallbericht einer 58jährigen Patientin lag der CA-125-Wert bei 121 U/ml [Sehouli et al/2000].
Daher untersuchen verschiedene Arbeitsgruppen den Einsatz weiterer Serummarker, um die Diskrimination von benignen und malignen Ovarialtumoren präzisieren zu können.
CASA (Cancer associated serum antigen) gehört zur Gruppe der polymorphen epithelialen Mucine und wird insbesondere von epithelialen Tumoren, wie Ovarial- und Mammakarzinomen ins Serum sezerniert [Mc Guckin et al/1993, Hasnholzer et al/1994, Kristen et al/1994, Devine et a/1997].
Wie aus Ergebnissen retrospektiver Studien bekannt, zeichnet sich der Tumormarker CASA durch eine sehr hohe Spezifität bezogen auf benigne ovarielle Prozesse aus [Kristen et al/1994, Devine et al/1997].
Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen die klinisch relevante Fragestellung, ob die präoperative Bestimmung von CASA eine sinnvolle diagnostische Ergänzung im Hinblick auf die Planung des primär-therapeutischen Vorgehens (OP-Technik) sein könnte.Bisher wurden zu dieser Thematik überwiegend retrospektive Untersuchungen durchgeführt [Devine et a/1997].
Aus diesem Grunde wurde eine prospektive Studie konzipiert, die insgesamt 159 Patientinnen mit unklaren Unterbauchttumoren einschliessen konnte, von denen 29 Patientinnen ein Ovarialkarzinom aufwiesen.
Die FIGO-Verteilung der Patientinnen war wie folgt: FIGO I=7 (24,1%), FIGO III= 19 (65,5%) und FIGO IV= 3(10,3%), bei 75,9% (n=22) erbrachte das histopathologische Gutachten die Diagnose eines serös-papilläres Ovarialkarzinom.
Die Sensitivität von CA-125 lag bei 90% (95% KI: 79-100%), die Spezifität nur bei 79% (95% KI: 72-86%). Der positive Vorgersagewert lag bei 50% (95% KI: 36-64) und der

negative Vorhersagewert bei 97% (95%KI: 94-100). Im Vergleich herzu lag die Sensitivität von CASA war mit 38% (95% KI: 20-56%) deutlich niedriger, die Spezifität lag bei 86% (95% KI: 80-92%). Demzufoge war auch der positive Vorhersagewert mit 39% (95% KI: 21-57%) deutlich niedriger, der negative Vorhersagewert lag in einem ähnlichen Bereich (86%,95%KI: 79-92).
Durch eine Kombination von CA-125- und CASA konnte die Spezifität nicht und die Sensitivität nur unwesentlich gesteigert werden, so dass nach unserer Untersuchung eine zusätzliche Bestimmung von CASA keine relevanten additiven Informationen für die Unterscheidung von benignen und malignen Ovarialtumoren liefern kann.

Originalpublikation:
Sehouli J, Akdogan Z, Heinze T, Könsgen D, Stengel D, Mustea A, Lichtengger W. Preoperative Determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the Discrimination between Benign and Malignant Pelvis Tumor Mass: A Prospective Study. Anticancer Research, 2A, 23:1115-1118.

Zu den am häufigsten eingesetzten Methoden in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms gilt neben der gynäkologischen Untersuchung die Sonographie (US), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT).
Besonders für die Beurteilung des Oberbauches bieten sich die abdominale Sonographie, CT und Magnetresonanztomographie MRT an. Im klinischen Alltag konkurrieren häufig diese Verfahren miteinander und werden sowohl in der präoperativen Diagnostik als auch zum Therapiemonitoring während der systemischen Chemotherapie eingesetzt.
Dennoch wurden bisher nur wenige Studien beim Ovarialkrzinom durchgeführt, die meist nur retrospektive Analysen darstellten [Levitt et al/1978, Buy et al/1988]. Ausserdem wurden in diesen Studien häufig verschiedene Untersuchungsprotokolle unter Verwendung unterschiedlicher Kontrastmittel eingesetzt, was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert.
Daher hatte interdisziplinäre Arbeitsgruppe eine prospekltive Studie zur Untersuchung der Treffsicherheit der MRT mit Godopentatdimenglumin bei der Vorhersage des Tumorbfalls bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom untersucht. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde hierbei der makroskopische Tumorbefall intraoperativ mit einer eigenkonzipierten Tumordokumentation festgehalten. Die Befundung der MRT erfolgte ohne Kenntnis des operativen Tumorbefallsmusters und ohne Angabe klinischer Befunde (Voroperationen, Anamese, CA-125-Konzentrationen). Zudem wurde der Vergleich der MRT-Befunde mit dem Goldstandard (Operationsdokumentation) von einer anderen Person unabhängig vorgenommen. Insgesamt konnten 80 Patientinnen eingeschlossen werden.
Besonders die für das FIGO-Stadium III typische disseminierte Peritonealkarzinose limitiert häufig die Möglichkleit der maximalen Tumorresektion [Lichtenegger et al/1998, Eisenkop et al/2001]. Ausserdem liefert die Beschreibung ihrer Ausprägung und Lokalisation wichtige Hinweise für eine mögliche Darmresektion [Ricke et al/2003]. Die Tatsache, dass in etwa 50-80% eine Peritonealkarzinose ohne wesentlichen Aszites auftritt, erklärt die geringe Aussagefähigkeit der Sonographie in diesen Fällen [Lorenz et al/1990, Thelen et al/1990, Riox et al/1995, Shen-Gunther et al/ 2002].

Auch in der Computertomographie, die im Allgemeinen eine minimale Tumorgrösse von 1 cm für die Detektion fordert besitzt insgesamt nur eine unzureichende Detektionsrate bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose [Buy et al/1988, Walkey et al/1988].
In unserer Studie konnten wir eine hohe Treffsicherheit bei der Detektion zeigen, so lag die Sensitivität bei 77,8% (95%KI:58-91%) und die Spezifität bei 70% (95%KI:51-85%). Besonders hoch lagen die Werte in der Beschreibung des Tumorbefalls im Bereich des

Magens, der Bachwände und des Douglas-Raumes. Die Sensitivität für die Beschreibung eines möglichen Darmbefalls lag bei 80% (95%KI:64-91%) und die Spezifität bei 64,7% (95%KI:38-86%).
Nach unserer Untersuchung kann die MRT dem Kliniker wichtige Informationen für die operative Planung liefern und sollte im perioperativen Management des Ovarialkarzinoms stärkere Berücksichtigung finden.

Originalpublikationen:
Ricke J, Sehouli J, Hosten N, Stroszczynski C, Amthauer H, Rieger J, Buchmann E, Felix R. Fat-saturated, contrast-enhanced spin-echo sequences in the magnetic resonance tomographic diagnosis of peritoneal carcinosis. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 12/1999; 171(6):461-7.

Ricke J, Sehouli J, Hach C, Enrique Lopez Hänninen , Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. Eur Radiol. 5/2003; 13(5):943-9.

2.3 Therapie

2.3.1 Operation

Die Operation des Ovarialkarzinoms stellt sowohl aus diagnostischer als auch therapeutischer Sicht die wichtigsten Massnahme im klinischen Management des primären Ovarialkarzinoms dar und verfolgt folgende Ziele:

1. Sicherung der Diagnose
2. Sicherung des Tumorbefallausbreitungsmuster
3. Maximale Tumorreduktion .

Die klinische Stadieneinteilung nach FIGO erfolgt intraoperativ und auf Basis der histopathologischen Befunde.
Die FIGO-Klassifikation birgt jedoch einige Unschärfen. So liegt beispielsweise sowohl bei extrapelvinen Peritonealmetastasen grösser als 2cm als auch bei Lymphkotenfiliae ein Stadium IIIc vor, obwohl sich diese Tumorbefallmuster in der Prognose erheblich unterscheiden.
So konnten beispielsweise Carnino et al zeigen, dass Patientinnen mit alleinigen Lymphknotenfiliae im Vergleich zu Patientinnen mit Peritonealkarzinose und Patientinnen mit Befall beider Tumorstationen signifikant bessere 3 Jahres-Überlebensraten aufweisen: 46% vs 29% vs 12% [Carnino et al/1997].
Die FIGO-Stadieneinteilung berücksichtigt diese unterschiedlichen Prognosegruppen jedoch nicht. Somit liefert eine detaillierte Beschreibung des Operationssitus wichtige prognostische Informationen. Darüberhinaus sind bestimmte Parameter, wie der postoperative Tumorrest und das Aszitesvolumen ohne Angabe im Operationsprotolkoll nicht valide retrospektiv auswertbar. Eine detaillierte und systematische Dokumentation erleichtert ausserdem die Interpretation postoperativer bildmorphologischer Befunde (z.B. CT, MRT), die z.B. zur Verlaufskontrolle der Chemotherapie oder zur Rezidivdiagnostik durchgeführt werden.
Aus diesem Grunde haben wir eine systematische Tumordokumentation für die Erfassung des Tumorbefalls und der histopathologischen Befunde (IMO) entwickelt [Sehouli et al/2003].
Anhand einer Operationsliste dokumentiert der Operateur alle durchgeführten operativen Maßnahmen und den vorliegenden Tumorbefall. Hierzu werden alle makroskopisch befallenen Organe angegeben. Zusätzlich wird die Menge des intraoperativ vorliegenden Aszites, die Größe des postoperativen makroskopischen Tumorrestes dokumentiert.

Die Operationsskizze stellt eine Abdomenübersicht dar, anhand derer die Lokalisation des gesamten Tumorbefalls im Operationssitus, die Lokalistation der höchsten primären Tumorlast sowie die Lokalistation des postoperativen Tumorrestes gekennzeichnet werden. Die Aufteilung des Operationssitus in 9 Felder (A1-3, B1-3, C1-3) bzw. 3 Etagen erfolgte nach topographischen und anatomischen Gesichtspunkten und dient der Kodierung der Angaben.
In einer Analyse an 128 Patientinnen mit primärem (n=60) und rezidiviertem (n=68) Ovarialkarzinom konnten wir den Tumorbefall prospektiv dokumentieren.
Bei der Mehrzahl der primären Ovarialkarzinome fand sich ein diffuses Tumorbefallsmuster (lokalisiert: 18 (32%); zentral: 14 (25%);
diffus: 24 (43%)) bei einer Anzahl von befallenen Feldern von 3 (Range 1-9) im Median. Bei den Rezidiven traten die drei verschiedenen Befallsmuster in ähnlicher Verteilung auf, die Rate der Patientinnen mit zentralem Tumorbefallsmuster war jedoch leicht erhöht:
lokalisiert: 19 (28%);
zentral: 19 (28%);
diffus: 29 (43%)).

Während bei den primären Ovarialkarzinomen die höchste Tumorlast in der Mehrzahl der Fälle im Bereich des Unterbauches lokalisiert war, zeigte sich im Vergleich bei den Rezidiven eine deutliche Verschiebung der höchsten Tumorlast in den Oberbauch (Etagenwechsel).

Originalpublikation:
Sehouli J, Konsgen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W. ["IMO" - Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer] Zentralbl Gynakol. 2003 Mar-Apr;125(3-4):129-35.

Um eine optimale Tumorresektion zu erreichen, ist ein primär interdisziplinäres Vorgehen bei multiviszeraler intraabdominaler Metastasierung notwendig.
Im Rahmen einer Analyse wurden von unserer Arbeitsgruppe die Operationsergebnisse aus 191 Operationen an 151 Patientinnen mit primärem und rezidiviertem Ovarialkarzinom ausgewertet. Insbesondere verglichen wir die Resultate zwischen den Patientinnen mit Primär- und Rezidiveingriff. Hierbei konnten wir trotz der sehr häufigen Notwendigkeit zur Durchführung von multiviszeralen Operationstechnuken, wie Dickdarmresektion (39%/58%) und Deperitonealisierung (24%/21%) von einer insgesamt sehr geringen Morbidität und perioperativen Mortalität. 75% aller Patientinnen erfuhren keine wesentlichen Komplikationen, so lag beispielsweise die Relaparotomierate in beiden Gruppen nur bei 3%. Ausserdem konnten trotz des meist multiviszeralen Tumorbefalls die meisten Patientinnen makroskopisch tumorfrei bzw. auf einen Tumorrest kleiner 2cm maximal zytoreduziert werden.
Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H. Operative Results After Primary And Secondary Debulking-Operations In Advanced Ovarian Cancer. Journal of Obstet and Gyn Research 12/1998; 24(6):447-451.

2.3.2 Chemotherapie

2.3.2.1 First-line-Therapie

Die sytstemische Chemotherapie stellt nach der Operation die zweite wichtige Säule im onkologischen Gesamtkonzept von Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar.
Das Ovarialkarzinom gilt allgemein als sehr chemotherapiesensibel mit hohen

Ansprechraten.
Über viele Jahre wurden zytostatische Therapien mit Melphalan oder anderen alkylierenden Substanzen duchgeführt [Maggioni et al/1976, Geisler et al/1976, Teufel et al/1976, Kristensen et al/1997], später wurde überwiegend Cisplatin als Mono- oder Kombinationstherapie appliziert [Verheijen et al/1985, Sevelda et al/1985].
Die Platintherapie gilt bekanntermaßen als die wirksamste Therapie in der First-line Therapie des Ovarialkarzinoms.Die Analyse der Cochrane Collaboration, die nach den Regeln der Evidence-Based Medicine insgesamt 49 Studien mit 8763 Patientinnen auf Platinwirksamkeit untersuchte, zeigt, dass ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen „Single-Non-Platinum“ und Platinkombinationen von 3% bei zwei Jahren und von 3% bei fünf Jahren zu erwarten ist. Beim Vergleich einer platinhaltigen Kombination gegen eine Platin- Monotherapie, zeigt sich ebenfalls eine Verbesserung von etwa 7% im Gesamtüberleben.
Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Carboplatin und Cisplatin wurden nicht beobachtet, die Hazard Ratio (HR) lag bei 1,02, das 95%ige Konfidenzinterval bei 0,93 bis 1,12 [Chochrane Review/2000]. Der Vergleich der Toxizitätsprofile zeigt jedoch für das Carboplatin klare Vorteile [Berek et al/1999, Ozols e al/2003, du Bois et al/2003].
Die Wirksamkeit von Etoposid (Epipodophyllotoxin), einem Topisomerase II-Inhibitor, wurde in verschiedenen Studien bei Patientinnen mit vorbehandeltem (platinrefraktären) Ovarialkarzinom nachgewiesen und zeigte Remissionsraten von 21-32% [Hillcoat et al/1985, KühnLeet al/1987, Dottino et al/1987, Hoskins et al/1994, Kuhn et al/1996].
Auch in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms wurden Komplett- und Gesamtremissionsraten von 50-75% in Phase II-Studien bei i.v.-applizierten Etoposid erreicht [Dittrich et al/1989, Vavara et al/1989, Eiermann et al/1991]. Die pharmakokinetischen und –dynamischen Parameter der oralen und parenteralen Etoposidapplikation zeigen keine relevanten Unterschiede, die auch eine vergleichbare Antitumorwirksamkeit und Verträglichkeit bedingten [Smyth et al/1985, Slevin et al/1989].
Daten zur Kombination Carboplatin/Etoposid beim Ovarialkarzinom lagen nur ungenügend vor und wurden nicht direkt gegen eine andere zytostatische Kombinationsbehandlung verglichen.
Methodik:
In einer randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurden daher die Machbarkeit und Verträglichkeit von Carboplatin (i.v.) in Kombination mit oralem Etoposid versus der Kombinationstherapie mit Carboplatin/Cyclophosphamid i.v. als adjuvantes First-line-Konzept verglichen. Hierbei wurden insgesamt 38 Patientinnen mit primär operiertem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Carboplatin wurde in einer Dosis von 350mg/m² am Tag 1 und Etoposid in einer Absolutdosis von 100mg p.o. über einen Zeitraum von 12 Tagen und einem Intervall von 28 Tagen verabreicht. Im Therapiearm B wurde am Tag 1 Carboplatin (350 mg/m², i.v.) mit Cyclophosphamid (600 mg/m², i.v.) im 28-tägigen Intervall appliziert.
Ergebnisse:
Von insgesamt 38 eingeschlossenen Patientinnen erhielten 21 Carboplatin/Etoposid (Arm A) und 17 Patientinnen die Carboplatin/Cyclophosphamid-Kombination (Arm B). Insgesamt konnten 99 Therapiezyklen im Arm A und 96 Zyklen im Arm B ausgewertet werden.
Die Angaben von Nausea und Vomitus waren in beiden Therapiearmen ähnlich. Keine höhergradige periphere Neuropatie und Nephrotoxizität wurden beobachtet. Alopezie trat im Arm A in 29% und in Arm B in 6% auf. Drei Patientinnen unter der Therapie mit Carboplatin/Etoposid und drei Patientinnen unter Carboplatin/Cyclophosphamid entwickelten eine Thrombo- oder Leukozytopenie > WHO-Grad 2, jedoch ohne klinische Konsequenzen. Dosislimitierend war die Leukozytopenie WHO Grad 3/4, welche bei je sechs Patientinnen in beiden Behandlungsregimen auftrat. Chemotherapiebedingte Todesfälle wurden nicht beobachtet. Beide Therapiearme zeigten insgesamt vergleichbare Toxizitäten. Im Arm A

wurde bei drei Patientinnen eine Dosiseskalation und bei weiteren drei Patientinnen eine Dosisdeeskalation vorgenommen. Bei 38 Patientinnen waren die Remissionsraten evaluierbar. Beide Therapieregime zeigten vergleichbare Gesamtremissionsraten (CR+PR): Carboplatin/Etoposid: 85,7%, Carboplatin/Cyclophosphamid: 88,3%. Bei einem medianen Follow-up von 27 Monaten für den Therapiearm A und 35 Monaten für den Therapiearm B traten 9 Todesfälle auf: Carboplatin/Etoposid: 6, Carboplatin/Cyclophosphamid: 3. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Originalpublikation:
Sehouli J, Horstkamp B, Schonborn I, Kettner H, Lichtenegger W.
Prospective, randomised phase II trial: carboplatin and oral etoposide versus carboplatin and cyclophosphamide in the first-line treatment of ovarian cancer. 17th International Cancer congress 1998; 1259-1263.

Die Kombinationstherapie Paclitaxel und Platin (Cisplatin/Carboplatin) gilt aufgrund verschiedener Resultate europäischer und amerikanischer Studien entsprechend dem Evidence Based Medicine Levels I als internationaler Standard der primären Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (GOG 111, GOG 158, OVAR 5). Da Carboplatin besonders im nicht-hämatologischen Spektrum deutliche Vorteile gegenüber dem Cisplatin besitzt und eine Äquieffektivität bewiesen hat (Meerpohl et al/1997, GOG 158, Ovar-3,), wird überwiegend die Paclitaxel + Carboplatin-Kombinationsbehandlung favourisiert [Berek et al/1999, Ozols e al/2003, du Bois et al/2003].
Verschiedene Arbeitsgruppen versuchen im Rahmen neuer Studien z.B. durch Hinzunahme einer dritten Substanz [du Bois et al./1999] oder durch Modifaktion des des Therapieregimes [Sehouli et al/2002-3] die Effektivitätsdaten in der adjuvanten Behandlungssituation zu steigern.
Ein interessanter therapeutischer Ansatz ist der Versuch, das Gesamtüberleben bzw. die Verträglichkeit mittels einer Erhöhung der Dosisdichte, d.h. durch höhere Dosis pro Zeiteinheit mittels einer Intervallverkürzung zu erzielen.

Präklinische Daten beschreiben zudem eine Verbesserung der zytostatischen Wirksamkeit an den Tumorzellen, in dem eine verlängerte Expositionsdauer zur Erhöhung der Zellabsterberate führt [Liebmann et al/1993, Belotti D et al/1996].
Zusätzlich konnten anti-angiogenetische Effekte bei „low-dose“-Applikation von Paclitaxel demonstriert werden [Lopes et al/1993].

Wir haben als erste Arbeitsgruppe überhaupt eine Phase-I- Studie durchgeführt, in der Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin in einem wöchentlichen Regime in der First-line Situation von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht wurde. Insgesamt wurden in dieser multizentrischen Dosisfindungsstudie drei Dosislevel analysiert. Insgesamt wurden 219 Zyklen an 21 Patientinnen ausgwertet.
Als dosislimitierende Toxizitäten traten auf: 4 x fehlende Erholung der Thrombozyten, 2 x neutropenisches Fieber.Die Maximale Tolerable Dosis (MTD) liegt nach unserer Studie im Level AUC 2,5. Die Gesamttoxizität ist aber sehr gering, so traten in nur 1% bzw. 2% der Zyklen eine Thrombozytopenie oder Leukozytopenie Grad IV auf.
Bedonders interessant war die Beobachtung des schnellen Abfalls des Tumormarkers CA-125. Bei 13 von 19 Patientinnen hatten sich ausserdem die CA-125 Konzentrationen am Ende der Behandlung normalisiert [Sehouli et al/2002].
Eine multizentrische Phase-II-Studie mit Paclitaxel (100mg/m²) + Carboplatin (AUC 2) ist vor kurzem abgeschlossen wurden und konnte 125 Patientinnen einschliessen [Sehouli et al/2002-3].

Im Gegensatz zur systemischen Chemotherapie bei epithelialen Ovarialkarzinomen sind bei Granulosazelltumoren nur wenige Studien zur adjuvanten Therapie durchgeführt worden. Dies liegt zu einem an der niedrigen Inzidenz, die bei ca. 0,5-1,5/100 000 Frauen liegt [Savage et al/1998, Sehouli et al/2003], und zum anderen an der späten Rezidiventwicklung und der insgesamt deutlich besseren Gesamtprognose von Patientinnen mit Graulosazelltumoren des Ovars.
Mittels einer retrospektiven Analyse von 25 Patientinnen mit Granulosazelltumoren aus acht Zentren (Zeitraum: 1968-2000) konnten wir zeigen, dass in diesen Fällen eine Chemotherapie indiziert wurde, die häufig der Behandlung eines Ovarialkarzinoms entsprach.

Originalpublikation:
Sehouli J, Drescher F, Mustea A, Nehmzow M, Friedmann W, Kühn W, Elling D, Klare P, Lichtenegger W. Stellenwert der systemischen Chemotherapie beim Granulosazelltumor des Ovars: Eine Langzeitanalyse von 25 Patientinnen. Geburtsh Frauenheilk 2003; 529-537.

2.3.2.2 Rezidivtherapie

Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten von ca. 75% der First-Line-Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin entwickeln etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und versterben an dieser Erkrankung [du Bois et al/2000, Markman/2001, Sehouli et al/2004]. Die zytostatische Rezidivtherapie besitzt daher einen besonderen Stellenwert bezüglich der Tumorkontrolle und Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität.
Verschiedene Substanzen haben auf Basis multizentrischer Studien das Therapiespektrum für die Rezidivtherapie entscheidend vergrößern können. Hierzu werden in der Behandlung des Ovarialkarzinomrezidives verschiedene Substanzen eingesetzt: Gemcitabin, Etoposid, pegliposomale Zubereitung des Doxorubicins, Topotecan, Treosulfan – Substanzen, die sich besonders in ihrem hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungsspektrum unterscheiden. Die bisherigen direkten Vergleiche der einzelnen Zytostatika, wie Paclitaxel versus Topotecan, Topotecan versus liposomales Doxorubicin, liposomales Doxorubicin versus Paclitaxel, konnten die Studien der letzten Jahre keine eindeutigen Vorteile einer bestimmten Substanz beobachten [Berek 2003].

Die AGO präsentierte auf dem ASCO-Kongress 2003 die Daten einer randomsierten Studie, die eine Therapie mit Topotecan gegen Treosulfan verglich. Insgesamt konnten 378 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv eingeschlossen werden.
Sowohl im Progressionsfreien Überleben als auch Gesamtüberleben war das Topotecan dem Treosulfan für die platinsensitiven und platinrefraktären Tumoren als Second-line Konzept signifikant überlegen [Meier et al/2003].
Bessere therapeutischen Ergebnisse in der chemotherapeutischen Behandlung solider Tumoren scheinen potentiell mit der Kombination zweier oder mehrerer Zytostatika erzielt werden. Ob aber eine zytostatische Kombinationstherapie ein längeres Gesamtüberleben bewirkt, ist derzeit wissenschaftlich noch nicht abschliessend beantwortbar und wird in der Literatur kontrovers diskutiert [Parmar et al/2003].
In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage ob die Kombination nicht-platinhaltiger Substanzen ebenfalls von Vorteil für Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv sein kann.

Der Topoisomerase-I-Inhibitor Topotecan gehört zu den wirksamsten und bestuntersuchtesten Substanzen beim Ovarialkarzinom [Knopf et al/1999].

Durch das günstige nicht-hämatologische Nebenwirkungsspektrum und das nicht-kumulative hämatologische Toxizitätsprofil ist es auch für die symptomorientierte Langzeittumorkontrolle) Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs geeignet.
Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen die Kombinierbarkeit von Topotecan mit anderen wirksamen Substanzen. Die GINECO-Gruppe um Ganem et al. (1998) behandelte 80 Patientinnen mit Platinvortherapie mit der Kombination Topotecan + Topoisomerase-II-Inhibitor Etoposid [Ganem et al1998]. Sie konnten von einer insgesamt sehr guten Verträglichkeit und Ansprechrate dieser Kombination berichten. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte in einer monozentrischen Phase-I und multizentrischen Phase-II-Studie die Kombination Topotecan + Gemcitabin (dFdC), einem Pyrimidin-Antimetabolit, und konnte die sichere Durchführbarkeit und viel versprechende Wirksamkeit dieser neuen Kombination aufzeigen.
In die monozentrische Phase-I-Studie wurden nur Patientinnen mit Ovarialkarzinom eingeschlossen, die bereits mit Platin- und Paclitaxel vorbehandelt waren.
Insgesamt wurden drei verschiedene Dosislevels untersucht. Topotecan wurde an den Tagen 1-5, und Gemcitabin jeweils an den Tagen 1 und 8 appliziert. Der Zyklus wurde nach einem 21-tägigen Intervall wiederholt. Eine intra-individuelle Dosiseskalation und die primäre Anwendung von Wachstumsfaktoren waren nicht erlaubt.
Ergebnisse: Insgesamt konnten 23 Patientinnen rekrutiert werden. Die Hälfte der Patientinnen hatte bereits mindestens zwei platinhaltige Vortherapien. Achtzig Therapiekurse konnten bezüglich der Toxizitäten analysiert werden. Die Thrombozytopenie und Leukopenie waren die hauptsächlichen DLT´s. Für die Phase- II-Studie wurde die Dosierung von 0,50mg/m² Topotecan kombiniert mit 800/600 mg/m² Gemcitabin identifiziert. In diesem Dosis-Level traten nur eine nicht-hämatologische Toxizität >Grad II (Grad III Mukositis) und eine Grad IV Thrombozytopenie auf. Sechs von 12 Patientinnen zeigten ein bildmorphologisch evaluierbares Ansprechen (CR, PR), bei weiteren vier Patientinnen konnte zusätzlich eine Stabilisierung (SD) der Tumorerkrankung erzielt werden. Das Gesamtüberleben lag im Median bei 15,3 Monaten (95%KI: 13,21-28,64).
Schlussfolgerung:
Nach der vorliegenden Phase-I-Studie stellt die Kombination Topotecan und Gemcitabin eine mögliche Therapieoption nach Paclitaxel- und Carboplatin-Vortherapie beim Ovarialkarzinom dar. An diese Dosisfindungsstudie schlossen wir eine Phase-II-Studie an.
In diese multizentrische Phase-II-Studie wurde Topotecan in einer Initialdosis von 0,5 mg/m2 (d1-5), kombiniert mit Gemcitabin in einer Dosis von 800 mg/m2 an Tag 1 und 600 mg/m2 an Tag 8 im Abstand von 21 Tagen verabreicht. Da die Thrombozytopenie in der Phase I-Studie ausnahmslos nur nach dem 1. Zyklus auftrat war in der Phase-II-Studie erlaubt die Dosis von Topotecan auf 0,75mg/m² zu erhöhen, wenn keine schwerwiegenden Nebenwirkungen nach dem 1. Zyklus zu beobachten waren.
Ergebnisse:
In diese Phase-II-Studie konnten 21 Patientinnen mit einem medianen Alter von 57 Jahren (Range 37- 70 Jahren) eingeschlossen und 94 Zyklen ausgewertet werden.
Die Topotecandosis konnte bei neun Patientinnen auf 0,75 mg/m2 und in zwei Fällen auf 1,0 mg/m2 erhöht werden, ohne dass im weiteren Verlauf eine erneute Dosisreduktion notwendig wurde.
Insgesamt traten nur wenige und selten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. So wurden keine Episoden von neutropenischen Fieber beobachtet. Nur eine Patientin entwickelte eine CTC-Grad IV Leukopenie und drei Patientinnen eine Grad III/IV Anämie.
Fünf Episoden von Thrombozytopenien Grad IV traten auf, jedoch ohne Folge einer Blutungsproblematik. Besonders das nicht–hämatologische Toxizitätsprofil war gering ausgeprägt. Von 11 bildmorphologisch auswertbaren Patientinnen zeigten 3 Patientinnen eine CR, vier eine PR und zwei weitere Patientinnen eine SD.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten (95% KI 6,3–13,4 Monaten) und das mediane Gesamtüberleben bei 21,1 Monaten (95% KI: 14,8–22,1 Monaten).
Schlussfolgerung:
Die multizentrische Phase-II-Studie bestätigt die Machbarkeit der Kombination Topotecan + Gemcitabin bei Patientinnen mit platin- und paclitaxel-vortherapierten Ovarialkarzinomrezidiv.

Originalpublikationen:
Sehouli J, Oskay G, Stengel D, Oskay G, Blohmer J, Lichtenegger W.
Phase I Trial of Topotecan in Combination with Gemcitabine in the Treatment of Patients with Recurrent Ovarian Cancer after Failure of First-line Chemotherapy with Paclitaxel and Platinum (Onkologie, International Journal for Cancer Research and Treatment, in press Vol. 27, No. 1, 2004;27:58-64. 2004)

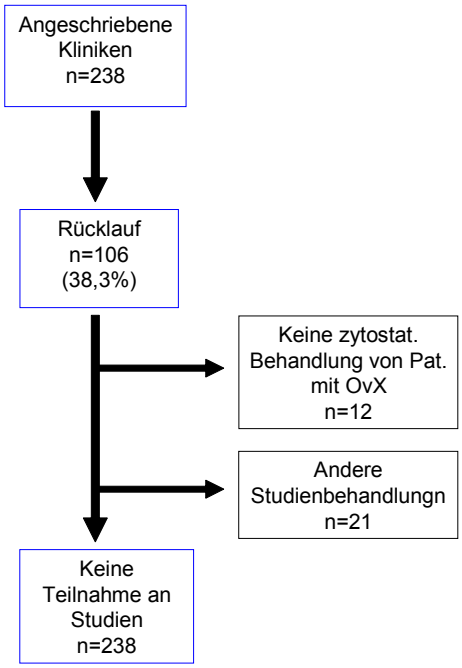
Sehouli J, Stengel D, Oskay G, Camara O, Hindenburg HJ, Klare P, Blohmer J, Heinrich G, Elling D, Ledwon P, Lichtenegger W. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy. Ann Oncol. 11/2002; 13(11):1749-55.

2.3.2.3 Nichtteilnahme an klinischen Studien in Deutschland

Klinische Studien stellen unbestritten die Grundlage von Therapieempfehlungen dar. Ausserdem konnten retrospektive Untersuchungen zeigen, dass Patientinnen, die ihre Krebsbehandlung im Rahmen einer Studie erhalten, deutlich bessere Therapieergebnisse aufzeigen als Patientinnen, die ausserhalb von kontrollierten Protokollen behandelt wurden [Gnant et al/2002]. Eine Studie der AGO konnte zeigen, dass die Studienteilnahme ausserdem ein Kriterium für die Versorgungsqualität beim Ovarialkarzinom darstellt [du Bois et al/2001].
Daher ist es wichtig, die Gründe für eine Nichtbeiteiligung an klinischen Studien zu identifizieren. Die verschiedenen Ursachen für eine Nicht-Teilnahme an Studien aus Sicht der Patienten sind mehrfach beschrieben worden [Owens et al/1991]. Zu den Gründen für eine Nicht-Teilnahme an klinischen Studien aus Sicht der Ärzte liegen jedoch nur ungenügende Daten vor, so dass die vorliegende Studie konzipiert wurde und auf dem Deutschen Krebskongress vor kurzem präsentiert werden konnte [Sehouli J, Kostromitskaia J, Stengel D, du Bois, A. The physician's view of reasons of non-participating in clinical trials of ovarian cancer – Results of a prospective AGO-NOGGO-study in Germany 2003. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Vol. 130, PO594: 127, 2004].
Methodik:
Im Zeitraum Mai bis November 2003 wurde an alle Gynäkologischen Abteilungen in Deutschland mit mindestens 45 Betten (n=238), die sich seit 1999 nicht an Studien der AGO-OVAR oder/und der NOGGO beteiligt hatten, ein Fragebogen zur Erfassung der Gründe für die Nicht-Teilnahme versendet. Die Antworten konnten anonym gegeben werden.
Die Identifikation der Kliniken erfolgte auf Basis des Verzeichnisses der Krankenhäuser und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen in Deutschland der statistischen Ämter des Bundes und der Länder (Hrsg.: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2002) in Teilschritten:
1) Identifikation der Kliniken für Frauenkliniken
2) Auswahl der Kliniken mit mindestens 45 Betten
3) Auswahl der Kliniken, die bis 1999 an Studien der Studiengruppe Ovarialkarzinom der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) oder der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) teilnehmen (Zahl)

Die Listen der Studienteilnehmer wurden von den Studiensekretariaten der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (Charité, Berlin) für die vorliegende Untersuchung zur Verfügung gestellt.
Der Fragebogen wurde bewusst dahin konzipiert, dass dieser problemlos und ohne grösseren Zeitaufwand beantwortet werden konnte. Der Fragebogen wurde in einer Pilotphase an 10 Gynäkologen auf seine Verständlich- und Machbarkeit hin geprüft.
Der Fragebogen umfasste insgesamt 13 Abfragen zu Gründen zur Nicht-Studienteilnahme, die sich folgenden Themen zuordnen liessen:
a) Einstellung, Inhalte , b) Versorgungsstruktur , c) interne Struktur, d)Information und d) Sonstiges. Dabei sollte jeweils auf eine Skala von 0 (trifft gar nicht zu) bis 100 (trifft vollkommen zu) die Zustimmung mit einer Zahl angegeben werden.
Auf eine Skala von 0 (trifft gar nicht zu) bis 100 (trifft ganz zu) sollte die Zustimmung mit einer Zahl angegeben werden. Um zu prüfen, ob manche Antworten generell miteinander stärker korrelieren als mit anderen wurde für eine qualitative Betrachtung eine Faktorenanalyse durchgeführt.
Ergebnisse:
Insgesamt wurden 238 Klinken angeschrieben. Die Rücklaufquote der Fragebögen lag bei 36,7% (n=95). 85 Kliniken gaben an; sich nicht an klinischen Studien zu beteiligen (Abb.6)..

Abb. 6: Flussdiagramm zur Teilnehmerselektion



Eine fehlende Genehmigung durch die Verwaltung gaben nur 4,7% an. Fehlende Informationen zu laufenden Studien gaben 9,4% als Grund an. In der Rangliste der gewichteten Summen wurden als häufigste Gründe für eine Nicht-Teilnahme genannt: Fehlender Ressourcen für Dokumentation (84,7%), Fehlende Ressourcen für Aufklärung (82,4%), Kosten der Studientherapien (65,9%), Ablehnung durch Patienten (52,9%)] und zu niedrige Honorare (47,1%). In der Tabelle 5. ist die Rangfolge des Ablehnungsanteils und das exakte 95%-Vertrauensintervall nach Clopper and Pearson (Biometrika 26:404-413, 1934) dargestellt.

Tab. 6: Rangfolge der Antworten bei Zusammenfassung aller Ablehnungsgewichtungen von 1 bis 100 mit exaktem 95%-Konfidenzintervall (Clopper and Pearson (Biometrika 26:404-413, 1934)

Antwort	**Rang**	**N**	**Anteil**		**95% Konfidenzintervall**	
			Ablehnungsgrund	**rel. Anteil**	**Untergrenze**	**Obergrenze**
Fehlen der Ressourcen für Dokumentation	1	85	72	84,7%	75,3%	91,6%
Fehlen der Ressourcen für Aufklärung	2	85	70	82,4%	72,6%	89,8%
Studientherapien sind zu teuer	3	85	56	65,9%	54,8%	75,8%
Ablehnung einer Studie	4	85	45	52,9%	41,8%	63,9%
Honorare sind zu niedrig	5	85	40	47,1%	36,1%	58,2%
Studienteilnahme ist eine Zusatzbelastung	6	85	40	47,1%	36,1%	58,2%
Therapie in Studien würde Patienten abschrecken	7	85	40	47,1%	36,1%	58,2%
Studien dienen nur Industrieinteressen	8	85	38	44,7%	33,9%	55,9%
kein Know-how für Studiendurchführung	9	85	35	41,2%	30,6%	52,4%
Therapievorschrift erlaubt keine indiv. angepasste Therapie	10	85	31	36,5%	26,3%	47,6%
nichtakzeptable Studienkonzepte	11	85	27	31,8%	22,1%	42,8%
kein Bedarf an Studien	12	85	20	23,5%	15,0%	34,0%
Studien werden von falschen Leuten geleitet	13	85	17	20,0%	12,1%	30,1%

Die Faktorenanalyse erbrachte eine Aufgliederung der Antworten in 4 Faktoren (Tab. 7), die einen Anteil an der Gesamtvarianz von 67% besitzen.
Die Antworten einer Spalte korrelieren insgesamt stärker miteinander als mit den Antworten in den anderen Spalten, die Faktoren selbst korrelieren nicht miteinander.

Tab. 7: Qualitatives Ergebnis der Faktorenanalyse (rotierte Komponentenmatrix). Faktor I hat den grössten, Faktor IV den geringsten Anteil an der Gesamtvarianz.

Faktor 1 (Anteil an der Gesamtvarianz:23%)	**Faktor 2** (Anteil an der Gesamtvarianz:13%)	**Faktor 3** (Anteil an der Gesamtvarianz:11%)	**Faktor 4** (Anteil an der Gesamtvarianz:9%)
Therapie in Studien schreckt Patienten ab	**Nichtakzeptable Studienkonzepte**	**Fehlen der Ressourcen für die Aufklärung**	**kein Bedarf an Studien**
"Therapievorschrift" erlaubt keine indiv.angepasste Therapie	**Studien werden von falschen Leuten geleitet**	**Fehlen der Ressourcen für die Dokumentation**	**Honorare sind zu niedrig**
Ablehnung einer Studie seitens der Patienten	**Studien dienen nur Industrieinteressen**		**Ablehnung einer Studie seitens der Patienten**
kein Know-how für Studiendurchführung	**Studientherapien sind zu teuer**		
Studienteilnahme ist eine Zusatzbelastung			

2.4 Nachsorge

Die allgemeinen Empfehlungen verstehen sich lediglich als Orientierungshilfe und gelten an sich nur für beschwerdefreie Patientinnen, die nach einer Primärtherapie „tumorfrei“ sind [DKG/2002]. Gerade die Nachsorge beim Ovarialkarzinom hat sich der individuellen Situation der Patientin anzupassen und hat sich neben der Detektion des Tumorrezidivs, als Fürsorgeinstanz und als wichtiges Instrument der Qualitätskontrolle zu verstehen.
Allen Frauen mit der Erkrankung Eierstockkrebs sollte nach Abschluss der Therapie eine Nachsorge angeboten werden. Auch Patientinnen mit Frühstadien sollten einer systematischen Nachsorge zugeführt werden, da z.B. bestimmte histologische Typen, wie klarzellige oder muzinöse Ovarialkarzinome auch in den Frühstadien häufiger rezidivieren [Silverberg/1989, Hess et al/2003, Enomoto et al/2003].
Die Nachsorge sollte stets ambulant in enger Zusammenarbeit zwischen niedergelassen Ärzten und Kliniken erfolgen.

Die Nachsorge verfolgt folgende Ziele:
psychoonkologische Mitbetreuung.
psychosoziale Mitbetreuung.
Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen.

Nachsorge-Diagnostik zur Detektion von Komplikationen und Tumorrezidiven.
supportive Behandlungen (z.B. bei Übelkeit, Durchfällen oder Polyneuropathie).
Symptombehandlung (z.B. Pleuraerguss)
Sicherstellung und Optimierung der Kommunikation (Arzt-Patient/Arzt-Arzt/Patientin-Patientin).
Vorsorge (z.B. Brustkrebs).
Qualitätskontrolle.

Da das Risiko eines Widerauftretens des Krebses innerhalb der ersten drei postoperativen Jahren am höchsten ist, wird üblicherweise in den ersten beiden Jahren in vierteljährlichem, danach in halbjährlichem Abstand eine Ultraschalluntersuchung und die Bestimmung des Tumormarkers CA 125 (bei erhöhten Werten vor der Operation) zusätzlich zur gynäkologischen und klinischen Untersuchung durchgeführt. In den letzten Jahren hat sich zunehmend die so genannte "Marker-gesteuerte" Nachsorge etabliert. Das CA-125-Protein ist bei etwa 80% der Patientinnen mit Eierstockkrebs zum Zeitpunkt der aktiven Tumorerkrankung erhöht. Dieser kann aber auch bei gutartigen Erkrankungen (wie z.B. Leberstörungen, Entzündungen, viralen Infekten) erhöht sein [Saksela et al/1993, Sehouli et al/2003]. Bei Patientinnen mit Eierstockkrebs kann eine Erhöhung des Serummarkers CA-125, evtl. in Kombination mit den klinischen Untersuchungsergebnissen, frühzeitig ein Widerauftreten der Erkrankung anzeigen [Low et al/1999].
Es ist ferner bekannt, dass eine Erhöhung des CA-125-Wertes mit einem Zeitfenster bis zu 6 Monaten dem bildmorphologischen Nachweis vorausgehen kann [Low et al/1999].
Der Selbstbeitrag, der Wunsch der Patientin alles zu versuchen und zu unternehmen, damit die Erkrankung nicht wieder auftritt bzw. sich nicht verschlechtert, ist seitens des Arztes unbedingt zu unterstützen. So sollten von der Patientin geforderte unkonventionelle Krebstherapien nicht kategorisch abgelehnt werden. Unkonventionelle Krebstherapien (UKT) können aber den Erfolg bestimmter gesicherter Therapien negativ beeinflussen. Ferner ist insgesamt sehr wenig über potentielle Wechselwirkungen, wie Misteltherapien und Chemotherapien, bekannt. Deshalb hat sich das Arzt-Patienten-Gespräch frühzeitig mit dem Thema Alternativmedizin zu befassen um der Patientin eine sinnvolle Beratung anbieten zu können.

Unsere im Folgenden vorgestellte Studie konnte u.a. zeigen, dass der Grossteil der Anwenderinnen unkonventionelle Krebstherapie in der sog. “therapeutischen Lücke” beginnt, also nach Ende der Primärtherapie. Daher sollte dieses Thema besonders in der Nachsorgesprechstunde besondere Bedeutung erhalten.
In einer Querschnittstudie fragten wir Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen nach unkonventionellen Krebstherapien (UKT). Insbesondere interessierte uns die Nutzungsfrequenz von UKT.
Methodik:
In einer Querschnittsstudie wurden im Zeitraum 1.3.1995 -31.8.1995 445 Patientinnen der Tumornachsorge-Sprechstunde der Charité an den Standorten Virchow-Klinikum (“Patientinnengruppe West”), ehem. Westberlin, und Berlin-Mitte („Patientinnengruppe Ost), ehemals Ostberlin, mittels leitfadengestützter Interviews nach UKT befragt. Die Angaben der Nicht-Nutzerinnen wurden mit denen der Nutzerinnen statistisch verglichen ($p \leq 0,05$).
Ergebnisse:
19,6% der Patientinnen gaben an, UKT zu verwenden. Anwenderinnen von UKT waren jünger als Nicht-Anwenderinnen (58 vs. 60 Jahre/ $p=0, 15$). Selbständige/qualifizierte Angestellte (33%) verwendeten am häufigsten, Rentnerinnen am seltensten (14,5%) UKT ($p=0,04$). Frauen mit Brustkrebs stellten unter den „UKT-Nutzerinnen“ die größte Patientengruppe dar ($p=0,0005$).

Insgesamt befragten wir auch 44 Frauen mit Ovarialkarzinom, von denen neun (20,5%) Patientinnen angaben, UKT in Anspruch zu nehmen. Somit stellten Patientinnen mit Ovarialkarzinom die zweitstärkste Nutzergruppe dar.
Bei Zweitkarzinom, Rezidiv, Strahlen- und/oder Chemotherapie fanden sich keine signifikanten Unterschiede. 78% der Patientinnen nahmen UKT innerhalb des 1. Jahres nach Diagnose in Anspruch. Die Patientinnen der "Gruppe West" nutzten nahezu doppelt so häufig UKT (27%) wie die der "Gruppe Ost" (14%). Mistelpräparate (45%), Vitamine (44%) und Selen (20%) wurden insgesamt am häufigsten genannt. Die wichtigste Empfehlungs- bzw. Motivationsquelle für die UKT waren Ärzte (56%).

Zum Abschluss des Ergebnisteils möchte ich auf eine Umfrage an 100 Patientinnen mit Ovarialkarzinom hinweisen, die wir mittels freier Interviews im Jahre 2002 durchführten.
Folgende Fragen wurden den Patientinnen in der Nachsorge gestellt:
Was glauben Sie, wie wird die Behandlung des Eierstockkrebs im Jahr 2010 sein?
Was soll in der Behandlung von Frauen mit Eierstockkrebs im Jahr 2010 im Vergleich zu heute besser werden, was sollte sich nicht verändern?

Methodik:
Im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven Studie wurden mittels freier Interviews insgesamt 100 Patientinnen mit einem histologisch gesichertem Ovarialkarzinom eingeschlossen.
Ergebnisse: Was glauben Sie, wie wird die Behandlung des Eierstockkrebs im Jahr 2010 sein?
Nahezu die Hälfte der Patientinnen wünschte sich eine Optimierung der Verträglichkeit der Chemotherapien. Eine längere Lebenserwartung mit besserer Lebensqualität wurde von 31% gefordert. 26% der Patientinnen erwarten eine Optimierung der Prävention, 20% wünschten sich den generellen Einsatz der Naturheilkunde.
Was soll in der Behandlung von Frauen mit Eierstockkrebs im Jahr 2010 im Vergleich zu heute besser werden?
35% der Patientinnen wünschten sich mehr Zeit für Gespräche und Aufklärung, 20% eine verbesserte Arzt-Arzt-Kommunikation.
Schlußfolgerungen:
Patientinnen mit Eierstockkrebs wünschen sich für die Zukunft insbesondere eine verbesserte Verträglichkeit der Chemotherapien und vor allem mehr Zeit und Raum für Information, Beratung und Aufklärung durch den Arzt.
Die politische Diskussion zur Gestaltung unseres Gesundheitswesens hat diese Erwartungen der Patientinnen zu berücksichtigen.

Originalpublikationen:
Sehouli J, David M, Kaufmann B, Lichtenegger W. Unkonventionelle Methoden in der Krebsmedizin-Postoperative Nutzung durch Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen. Geburtsh Frauenheilk 2000; 60:147-154.
Sehouli J, Könsgen D, Steinmüller K, Lichtenegger W. Management des Ovarialkarzinoms im Jahr 2010 - Ergebnisse einer Umfrage an 100 Patientinnen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2003; 63:230-234.

3 Diskussion

3.1 Risiko- und Prognosefaktoren

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass bei der Tumorogenese solider Malignome das Netzwerk der Il-1- Zytokine eine besondere Rolle spielt [Dinarello et al/1991, van Lee al/1991, Smith et al/1993, Castrilli et al/1997].
So hemmt z.B. das Il-1RA das Wachstum und die Angiogenese von malignen Tumoren [Valter et al/1997]. Neuere Untersuchungen fokussieren auf den Nachweis von Genpolymorphismen [Hefler et al/2002].
Polymorphismen konnten in allen drei Genen der Il-1Familie (Il-1alpha, Il-1beta und Il-1RA), nachgewiesen werden, die sehr nahe beieinander auf dem Chromosom 2q (31,32) lokalisiert sind. Mutationen in einem dieser Gene kann potentiell die Expression und Funktion anderer Gene beeinflussen. So kann ausserdem ein Il-1RA Polymorphismus zu einer veränderten Il-1beta Produktion führen. Ein Allel 2 Polymorphismus des Il-1-RA scheint den kritischen Moment im molekularbiologischen Pathway verschiedener Krankheiten darzustellen [Sehouli et al/2003].
Das „Two-Repeat“ Allel Il-1RA 2 scheint mit einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen, wie z.B. Colitis ulcerosa, Psoriasis, Lupus erythematodes und Aborten [Bidwell et al/1999, Jeremias et al/2000, Unfried et al/2001,], assoziiert zu sein. Verschiedene Studien beschreiben auch einen möglichen Zusammenhang mit soliden Tumoren [Dinarello et al/1991, van Lee al/1991, Smith et al/1993, Fujiwaki et al/1997, Castrilli et al/1997, EL-Omar/2000].
El-Omar et al und Machado et al berichten beispielsweise über einen Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus des Il1-RA beim Magenkarzinom [El-Omar et al/2003]. Nach ihrer Studie haben Träger von Il-11B-511T und homozygoten Allel 2 des Il-1RA ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms (Odds Ratio 3.1, 95% KI:1,5-6,5). Insbesondere wiesen Patienten mit dieser Allelexpression und Helicobacter pylory Infektion signifikant häufiger ein Magenkarzinom auf [El-Omar et al/2003].
Diese Ergebnisse ergänzen somit die Hypothese der multifaktoriellen Tumorentstehung solider Malignome und könnten bei soliden Tumoren, wie dem Magenkarzinom erklären warum nur ein geringer Anteil der Menschen mit Risikofaktoren, z.B. Helicobacter pylory Infektion, ein Karzinom entwickeln [Forman et al/2004].
Mit unseren Analysen konnten wir zeigen, dass ein Polymorphismus des Il-1RA Gens signifikant vermehrt bei Patientinnen mit Ovarial- aber auch Zervixkarzinom exprimiert ist [Sehouli et al/2002-2].
Hefler und Mitarb. publizierten eine Fall-Kontrollstudie an 94 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, 27 Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars und 134 Frauen ohne Malignomerkrankung [Hefler et al/2002].
In Kontrast zu unseren Ergebnissen konnte diese Arbeitsgruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Ovarialkarzinom beobachten.
Als mögliche Erklärungsursachen für diese differenten Resultate könnten die unterschiedliche Stadien- und Histologieverteilung der eingeschlossenen Patientinnen verantwortlich sein.

So wurde in unserer Studie im Vergleich zur Untersuchung von Hefler et al von folgender Stadienverteilung berichtet: Stadium I: 15,7 % vs. 40,8%; Stadium II: 6,5% vs. 12,7%; Stadium III-IV: 77,7% vs. 45,6%. Die Rate an Patientinnen mit klarzelligen Ovarialkarzinom war ebenfalls mit 3,7% vs. 11% unterschiedlich. Patientinnen mit klarzelligen Ovarialkarzinom weisen in der Regel eine deutlich schlechtere Gesamtprognose auf und scheinen im Vergleich zu den anderen histologischen Typen ein differentes zytogenetisches Profil zu besitzen [Dent et al/2002, Hess et al/2003, Enomoto et al/2003].

Unsere Ergebnisse legitimieren somit weitere grossangelegte epidemiologische Studien zum Stellenwert des Il-1RA bei gynäkologischen Malignomen. Daher sollte sein Stellenwert als Screening- oder Vorsorgemethode weiter untersucht werden.
Weitere Studien beim Ovarialkarzinom sollten die Allel 2-Expression im Zusammenhang mit anderen bekannten Genmutationen, z.B. BRCA1/2 oder p53, untersuchen.
Eine multizentrische Studie mit insgesamt 5 weiteren Kliniken wurde bereits begonnen (Ethikvotum erteilt am 11. September 2003) um die Ergebnisse an einem zweiten unabhängigen Kollektiv mit einer hohen Fallzahl nach untersuchen zu können.

Verschiedene weitere klinische, histopathologische und experimentelle Prognosefaktoren werden aktuell von verschiedenen Arbeitgruppen untersucht.
Neuere Studien berichten, dass der Nachweis von epithelialen Zellen im Knochenmark zusätzlich Informationen zur Tumorlast (Staging) und Prognose (Überleben) liefert [Lambrechts et al/1998, Harbeck et al/1994, Janni et al/2001].
Hierbei hat sich der unterschiedlich definierte Begriff "Minimal Residual Disease" etablieren können [Pantel et al/2001]. Im Allgemeinen werden hierunter mikroskopisch nachgewiesene Tumorresiduen in verschiedenen Geweben oder Körperflüssigkeiten und eine systemische Zelldissiminierung nach einer R0-Tumorresektion verstanden [Diel et al/1999].
Ein Nachweis von Einzellzellen oder kleinen Tumorzellformationen werden in der Literatur als "isolated, disseminated tumor cells" (IDT) bezeichnet [Oruzio et al/1997].
Die Mehrzahl der Publikationen fokussieren auf den Nachweis von epithelialen Zellen mittels verschiedener immunhistochemischer Antikörper im Knochenmark von Patienten mit soliden Tumoren [Harbeck et al/1994, Diel et al/1999, Janni et al/2001, Gabriel et al/2001, Braun et al/2001]. Gabriel und Mitarb. verwendeten die Antikörper NCL-C11 und NCL-CA 125 und konnten neun von 59 (18.4%) Patientinnen mit Ovarialkarzinom einen positiven epithelialen Zellnachweis im Knochenmark nachweisen [Gabriel et al/2001].
Die Arbeitsgruppe um Braun verwendete den Zytokeratinmarker A45-B/B3 und beschreiben eine Rate von 30% (32/108) zytokeratinpositver Zellen im Knochenmark [Braun et al/2001]
Andere Arbeitsgruppen untersuchen die Möglichkeit des Tumorzellnachweis im peripheren Blut von Patientinnen mit Ovarialkarzinom [Slovin et al/1998, Zhong et al/1998, Marth et al/2002]. So konnten Marth et al zeigen, dass sich Tumorzellen in 21% im Knochenmark und in 12% im peripheren Blut von Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinom (n=90) detektiert werden konnten. Nahezu zwei Drittel der Patientinnen mit disseminierten Tumorzellnachweis wiesen in beiden Kompartimenten positive Resultate auf [Marth et al/2002].
Die Datenlage ist aber insgesamt zum Nachweis epithelialer Zellen im peripheren Blut von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, insbesondere für das Ovarialkarzinom, ungenügend. Aus diesem Grund hatten wir die bisher grösste prospektive Studie zu diesem Thema konzipiert.
Zu einem wollten wir bestimmen, ob die Ergebnisse mit unterschiedlichen Antikörpern übereinstimmen, und zum anderen, ob der Tumorzellnachweis mit konventionellen Prognosefaktoren korreliert und prognostische Informationen liefern kann.
Insgesamt konnten wir in diese Studie 167 Frauen mit malignen gynäkologischen Tumoren in die Studie einschliessen. Hierbei wiesen 42 Patientinnen die Diagnose Ovarialkarzinom auf. Die FIGO-Stadienverteilung dieser Patientinnen war wie folgt: I: 9,5%, FIGO II:7,1%, FIGO III: 42,9% und IV: 40,5%. Weitere 91 Patientinnen ohne maligne Grunderkrankung fungierten als Kontrollgruppe. Von den Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren 69% im Beobachtungszeitraum verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom bei 32 Monaten (95%KI: 26-38 Monaten).

Insgesamt konnte bei 47 von 167 (28%) Patientinnen mit malignen gynäkologischen Tumoren und bei 5 der 91 (6%) Patientinnen mit benignen Erkrankungen ein „positiver Zellnachweis erbracht werden (Cut-off-Wert ≥ 2).
Besonders überraschend war das Ergebnis, dass 40,5% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom einen positiven Tumorzellnachweis aufwiesen (Cut-off-level ≥ 2). Möglicherweise ist der hohe Anteil der fortgeschrittenen Tumorstadien für dieses Resultat verantwortlich.
Verschiedene Studien untersuchten ebenfalls den Stellenwert epithelialer Zellen im peripheren Blut bei anderen Maignomen, wie Kolon-[Hardingham et al/1995, Denis et al/1997], Magen- [Yeh et al/1998] und Mammakarzinom [Kim et al/2001].
Hardingham et al konnten zeigen, dass die Detektion von K-ras mutierten Zellen im Blut mit einer schlechten Prognose assoziiert war (p=0,0001). Zu kritisieren bei dieser Studie ist jedoch die kleine Fallzahl (n=27) und die kurze mediane Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten [Hardingham et al/1995].
In einer Studie von Kim et al wurden disseminierte Tumorzellen bei 8 von 29 (27,6%) Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entdeckt [Kim et al/2001]. In dieser Studie konnten weder statistisch signifikante Korrelationen mit etablierten Prognosefaktoren noch ein Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate gezeigt werden.
Statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Zellnachweis und konventionellen Prognosefaktoren konnten auch in unserer Studie nicht beobachtet werden. In der vorliegenden Studie zeigten sich ausserdem weder beim Gesamtvergleich von Krebspatientinnen mit und ohne „positiven Zellnachweis“ noch in der Subgruppe Ovarialkarzinom Unterschiede im Gesamtüberleben. So dass n
ach unserer Studie der Tumorzellnachweis im Serum von Patientinnen mit Ovarialkarzinom oder anderen gynäkologischen Malignomen keine additiven prognostischen Informationen liefert. Weitere prospektive multizentrische Studien mit höheren Fallzahlen sollten aber angeschlossen werden um den Stellenwert „positiver Tumorzellen“ im peripheren Blut und Knochenmark abschliessend beurteilen zu können.

Folgende Anforderungen sind für die zu initiierenden Studien zu formulieren:
Multizentrische Studiendurchführung mit hoher Fallzahl;
Unabhängige und verblindete Untersuchung des Knochenmarks durch mehrere Labore verschiedener Zentren (ohne Angabe der klinische Diagnose) zur Vermeidung eines Interpretationsbias und zur Bestätigung der Untersuchungsergebnisse;
Verwendung standardisierter Detektionsmethoden (Technik, Interpretation);
Zusätzliche histopathologische und tumorbiologische Charakterisierung der identifizierten epithelialen Zellen (z.B. Zellkultur);
Standardisierte Spezifikation der Positivität (Zellzahl, Zeitpunkt, Anzahl der Biopsien);
Simultane Untersuchung von Kontrollgruppen mit ausreichender Patientenzahl;
Ausreichend lange Nachbeobachtung (mind. 5 Jahre).

3.2 Diagnostik

Maligne Tumoren des Ovars werden in über 70% der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da sie zu Beginn der Erkrankung symptomarm sind und effektive Früherkennungsmethoden fehlen [11].
Verschiedene Verfahren werden neben der gynäkologischen Palapationsuntersuchung zur Diagnostik des Ovarialkarzinoms eingesetzt, hierzu zählen:
Bestimmung von serologischen Markern (z.B. CA-125)
vaginale und abdominale Sonographie
Computertomographie
Magnetresonanztomographie

Positronenemissionstomographie [Sehouli/2003-11].

Die Aussagefähigkeit der Untersuchungsergebnisse wird im Allgemeinen von verschiedenen Faktoren, wie Patientenselektion und Erfahrung des Untersuchers stark beeinflusst und schränkt somit die Vergleichbarkeit der publizierten Studien erheblich ein.

Differentialdiagnosen
Aufgrund der Seltenheit und der häufig sehr unspezifischen Symptomatik ist die klinische Diagnose Ovarialkarzinom oftmals schwierig.
Vom Ovarialkarzinom müssen daher verschiedene benigne und andere maligne Prozesse im kleinen Becken abgegrenzt werden. Hierzu zählen unter anderem:
Entzündliche Erkrankungen
Tuboovarialabszess
Abszess ausgehend von einer Appendizitis
Abzsess ausgehend von einer Sigmadivertikulitis
Hydro- Saktosalpinx (flüssigkeitsgefüllte Eileiter, zumeist nach Entzündungen) Tuberkulose [Ronay et al/1989]
Extrauteringravidität (positiver Schwangerschaftstest!)
Endometriose
Gestielte und intraligamentäre Myome
Tumoren der Eileiter und Mesosalpinx
- Paraovarialzysten/Hydatiden
- Tubenkarzinom
- Teratome
- Granulosazelltumore des Ovars [Sehouli et al/2004-1]
- Borderlinetumore des Ovars

Rektum- und Sigmakarzinom mit Infiltration der Adnexe
Appendixkarzinom [Sehouli et al/2000-2]

Unsere Arbeitsgruppe führte eine retrospektiven Analyse durch, die mit 65 Patientinnen und einem medianen Nachbeobachtungsintervall von 75 Monaten (Range, 6-315 Monaten) auch die grösste deutsche Studie ihrer Art darstellt.
In der viel zitierten Studie von Pecorelli et al lag diese beispielsweise nur bei 38 Monaten [Pecorelli et al/1999]. Granulosazelltumore rezidivieren jedoch typischerweise sehr spät, so dass eine lange Nachbeobachtungszeit unbedingt erforderlich ist, um valide Daten zu erheben. Zwar zeigte sich analog anderer Untersuchungen auch in unserer Studie die sehr gute Gesamtprognose, aber im Stadium III und IV zeigen Patientinnen mit Granulosazelltumoren ähnlich schlechte Überlebensraten wie Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom [Björkholm et al/1980, Savage et al/1998].
Folgende Prognosefaktoren liessen sich in unserer Studie identifizieren: Mitoserate ($p=0,003$), Tumorstadium ($p<0.001$) und postoperativen Resttumor ($p<0.001$).
Miller et al verglichen 19 Patientinnen mit Rezidiv mit 51 Patientinnen ohne Tumorrezidiv und konnte ebenfalls zeigen, dass die Mitoserate signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko besitzt [Miller et al/1997]. Auch Björkholm et al (1980) und Fujimoto et al (2001) konnten ähnliche Beobachtungen machen [Björkholm et al/1980, Fujimoto et al/2001].

75% der Patientinnen mit primären Ovarialkarzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium (FIGO III/IV): Das 5-Jahre-Gesamtüberleben für diese Patientinnengruppe liegt nur bei ca. 25% [Gershenson et al/1998].

Geeignete Screening- bzw. Vorsorgeuntersuchungen fehlen wegen unzureichender Sensitivität und Spezifität und unzureichendem Vorhersagewert der verschiedenen diagnostischen Methoden.
Der Serummarker CA-125 ist bei ca. 80% aller epithelialen Ovarialkarzinome präoperativ erhöht [NIH/1994]. Das CA-125 kann aber auch bei nicht-malignen Erkrankungen, wie bei Endometriose und Leberszirrhose, und bei Gesunden erhöht sein [Saksela et al/1993, Sehouli et al/2003].
Unsere Arbeitsgruppe konnte zudem zeigen, dass erhöhte Konzentrationen von CA-125 auch bei anderen soliden Karzinomen, wie dem Appendixkarzinom vorkommen können. In einem von unserer Arbeitsgruppe publizierten Fallbericht einer 58jährigen Patientin, lag der CA-125-Wert bei 121 U/ml [Sehouli et al/2000-2].
Daher untersuchen verschiedene Arbeitsgruppen den Einsatz weiterer Serummarker, um die Unterscheidung von benignen und malignen Ovarialtumoren präzisieren zu können.
CASA (Cancer Associated Serum Antigen) gehört zur Gruppe der polymorphen epithelialen Mucine und wird insbesondere von epithelialen Tumoren, wie Ovarial- und Mammakarzinomen ins Serum sezerniert [Mc Guckin et al/1993, Hasnholzer et al/1994, Kristen et al/1994, Devine et a/1997]. Wie aus Ergebnissen retrospektiver Studien bekannt, zeichnet sich der Tumormarker CASA durch eine sehr hohe Spezifität bezogen auf benigne ovarielle Prozesse aus [Kristen et al/1994, Devine et al/1997].
Verschiedene Studiengruppen untersuchen daher die klinisch relevante Fragestellung, ob die präoperative Bestimmung von CASA eine sinnvolle diagnostische Ergänzung im Hinblick auf die Planung des primär-therapeutischen Vorgehens (OP-Technik) sein könnte. Bisher wurden zu dieser Thematik überwiegend retrospektive Untersuchungen durchgeführt [Devine et al/1997].
Aus diesem Grunde wurde eine prospektive Studie konzipiert, die insgesamt 159 Patientinnen mit unklaren Unterbauchtumoren einschliessen konnte, von denen 29 Patientinnen ein Ovarialkarzinom aufwiesen. Durch eine Kombination von CA-125- und CASA konnte nur die Spezifität von 79% (95% KI: 72-86%) auf 96% (95% KI: 93-99%) nicht jedoch die Sensitivität 38% (95% KI: 20-56%) gesteigert werden.
Oehler und Mitarb. untersuchten 78 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und konnten ebenfalls eine geringe Verbesserung der Detektionsrate bei Einsatz beider Marker beobachten [Oehler et al/1999]
Nach den vorliegenden Daten kann eine zusätzliche Bestimmung von CASA ausserhalb von klinischen Studien nicht generell empfohlen werden.

Zu den am häufigsten eingesetzten Methoden in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms zählen neben der gynäkologischen Untersuchung die vaginale Sonographie (US), Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT).
Besonders für die Beurteilung des Oberbauches bieten sich die abdominale Sonographie, CT und MRT an. Im klinischen Alltag konkurrieren häufig diese Verfahren miteinander und werden sowohl in der präoperativen Diagnostik als auch zum Therapiemonitoring während der systemischen Chemotherapie eingesetzt. Dennoch wurden bisher nur wenige Studien beim Ovarialkarzinom durchgeführt, die meist nur retrospektive Analysen darstellen [Levitt et al/1978, Buy et al/1988]. Ausserdem wurden in diesen Studien häufig verschiedene Untersuchungsprotokolle unter Verwendung unterschiedlicher Kontrastmittel eingesetzt, was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert.
Daher hatte unsere interdisziplinäre Arbeitsgruppe eine prospektive Studie zur Untersuchung der Treffsicherheit der MRT mit Godopentatdimenglumin bei der Vorhersage des Tumorbefalls bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom initiiert. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde hierbei der makroskopische Tumorbefall intraoperativ mit einer eigenkonzipierten Tumordokumentation (IMO) festgehalten. Die Befundung der MRT

erfolgte ohne Kenntnis des operativen Tumorbefallsmusters und ohne Angabe klinischer Befunde (Voroperationen, Anamnese, CA-125-Konzentrationen). Zudem wurde der Vergleich der MRT-Befunde mit dem Goldstandard (Operationsdokumentation) von einer anderen Person unabhängig vorgenommen. Insgesamt konnten 80 Patientinnen eingeschlossen werden.
Besonders die beim FIGO-Stadium III typische disseminierte Peritonealkarzinose limitiert häufig die Möglichkeit der maximalen Tumorresektion [Lichtenegger et al/1998, Eisenkop et al/2001]. Ausserdem liefert die Beschreibung ihrer Ausprägung und Lokalisation wichtige Hinweise für eine mögliche Darmresektion [Ricke et al/2003]. Die Tatsache, dass in etwa 50-80% eine Peritonealkarzinose ohne wesentlichen Aszites auftritt, erklärt die geringe Aussagefähigkeit der Sonographie in diesen Fällen [Lorenz et al/1990, Thelen et al/1990, Riox et al/1995, Shen-Gunther et al/ 2002].
Auch in der Computertomographie, die im Allgemeinen eine minimale Tumorgrösse von 1 cm für die Detektion fordert, besitzt insgesamt nur eine unzureichende Detektionsrate bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose [Buy et al/1988, Walkey et al/1988].
In unserer Studie konnten wir eine hohe Treffsicherheit bei der Detektion zeigen, so lag die Sensitivität bei 77,8% (95%KI:58-91%) und die Spezifität bei 70% (95%KI:51-85%). Besonders hoch lagen die Werte in der Beschreibung des Tumorbefalls im Bereich des Magens, der Bauchwände und des Douglas-Raumes. Die Sensitivität für die Beschreibung eines möglichen Darmbefalls lag bei 80% (95%KI:64-91%) und die Spezifität bei 64,7% (95%KI:38-86%).
Kurz et al untersuchten 280 Patientinnen mit Verdacht auf ein Ovarialkarzinom präoperativ und verglichen dabei die Ergebnisse von Dopplersonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Hierbei zeigte die MRT bei der Diagnose des Ovarialkarzinoms die höchste Treffsicherheit [Kurtz et al/1999].
Auch nach unserer Untersuchung kann die MRT dem Kliniker wichtige Informationen für die operative Planung liefern und sollte im perioperativen Management des Ovarialkarzinoms stärkere Berücksichtigung finden.

3.3 Therapie

3.3.1 Operation

Die Operation des Ovarialkarzinoms stellt sowohl aus diagnostischer als auch therapeutischer Sicht die wichtigsten Massnahme im klinischen Management des primären Ovarialkarzinoms dar und verfolgt folgende Ziele:

1. Sicherung der Diagnose
2. Sicherung des Tumorbefallausbreitungsmuster
3. Maximale Tumorreduktion .

Die klinische Stadieneinteilung nach FIGO erfolgt intraoperativ und auf Basis der histopathologischen Befunde.
Die FIGO-Klassifikation birgt jedoch einige Unschärfen. So liegt beispielsweise sowohl bei extrapelvinen Peritonealmetastasen grösser als 2cm als auch bei Lymphknotenfiliae ein Stadium IIIc vor, obwohl sich diese Tumorbefallmuster in der Prognose erheblich unterscheiden.
So konnten beispielsweise Carnino et al zeigen, dass Patientinnen mit alleinigen Lymphknotenfiliae im Vergleich zu Patientinnen mit Peritonealkarzinose und Patientinnen mit Befall beider Tumorstationen signifikant bessere 3 Jahres-Überlebensraten aufweisen: 46% vs. 29% vs. 12% [Carnino et al/1997].

Die FIGO-Stadieneinteilung berücksichtigt diese unterschiedlichen Prognosegruppen jedoch nicht.
Somit liefert eine detaillierte Beschreibung des Operationssitus wichtige prognostische Informationen. Darüber hinaus sind bestimmte Parameter, wie der postoperative Tumorrest und das Aszitesvolumen, ohne Angabe im Operationsprotokoll nicht valide retrospektiv auswertbar. Eine detaillierte und systematische Dokumentation erleichtert ausserdem die Interpretation postoperativer bildmorphologischer Befunde (z.B. CT, MRT), die z.B. zur Verlaufskontrolle der Chemotherapie oder zur Rezidivdiagnostik durchgeführt werden.
Aus diesem Grunde haben wir eine systematische Tumordokumentation für die Erfassung des Tumorbefalls und der histopathologischen Befunde (IMO) entwickelt [Sehouli et al/2003-4].
In einer Analyse an 128 Patientinnen mit primärem (n=60) und rezidiviertem (n=68) Ovarialkarzinom konnten wir den Tumorbefall prospektiv erfassen und die einfache Integrierbarkeit unseres Dokumentationssystems im klinischen Alltag belegen.
Bei der Mehrzahl der primären Ovarialkarzinome fand sich ein diffuses Tumorbefallsmuster: lokalisiert: 18 (32%); zentral: 14 (25%); diffus: 24 (43%) bei einer Anzahl von befallenen Feldern von 3 (Range 1-9) im Median. Bei den Rezidiven traten die drei verschiedenen Befallsmuster in ähnlicher Verteilung auf, die Rate der Patientinnen mit zentralem Tumorbefallsmuster war jedoch leicht erhöht:
lokalisiert: 19 (28%);
zentral: 19 (28%);
diffus: 29 (43%).

Während bei den primären Ovarialkarzinomen die höchste Tumorlast in der Mehrzahl der Fälle im Bereich des Unterbauches lokalisiert war, zeigte sich im Vergleich bei den Rezidiven eine deutliche Verschiebung der höchsten Tumorlast in den Oberbauch (Etagenwechsel), was bei der interdisziplinären Operationsplanung berücksichtigen sollte.

In einer von Bristow und Mitarbeitern vorgestellten Metaanalyse, die auf 53 Studien mit insgesamt 6885 Patientinnen im Zeitraum von 1989 bis 1998 basiert, wurde der Einfluss der operativen Tumorreduktion auf die Gesamtüberlebenszeit untersucht. Analysiert wurden alle Patientinnen, die bei Diagnosestellung ein FIGO-Stadium III oder IV aufwiesen und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Auch diese Daten zeigen eindrucksvoll, dass Patientinnen mit einer maximalen Tumorreduktion von über 75% ein medianes Gesamtüberleben von 36,8 Monaten erreichen. Patientinnen mit einer Tumorreduktion von weniger als 25% weisen dagegen ein medianes Gesamtüberleben von nur 23 Monaten auf. Mit jeder operativen Prozedur, die die Tumormasse um jeweils 10% reduziert, wird eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 6,3% induziert [Bristow et al/2000].
Um eine optimale Tumorresektion zu erreichen, ist ein primär interdisziplinäres Vorgehen bei multiviszeraler intraabdominaler Metastasierung notwendig.
Im Rahmen einer Analyse wurden von unserer Arbeitsgruppe die Operationsergebnisse aus 191 Operationen an 151 Patientinnen mit primärem und rezidiviertem Ovarialkarzinom ausgewertet. Insbesondere verglichen wir die Resultate zwischen den Patientinnen mit Primär- und Rezidiveingriff. Hierbei konnten wir trotz der sehr häufigen Notwendigkeit zur Durchführung von multiviszeralen Operationstechniken, wie Dickdarmresektion (39%/58%) und Deperitonealisierung (24%/21%) von einer insgesamt sehr geringen Morbidität und perioperativen Mortalität. 75% aller Patientinnen erfuhren keine wesentlichen Komplikationen, so lag beispielsweise die Relaparotomierate in beiden Gruppen nur bei 3%. Ausserdem konnten trotz des meist multiviszeralen Tumorbefalls die meisten Patientinnen makroskopisch tumorfrei bzw. auf einen Tumorrest kleiner 2cm maximal zytoreduziert werden [Lichtenegger et al/1998].

3.3.2 Chemotherapie

3.3.2.1 First-line Therapie

Die systemische Chemotherapie stellt nach der Operation die zweite wichtige Säule im onkologischen Gesamtkonzept von Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar.
Das Ovarialkarzinom gilt allgemein als sehr chemotherapiesensibel mit hohen Ansprechraten. Über viele Jahre wurden zytostatische Therapien mit Melphalan oder anderen alkylierenden Substanzen durchgeführt [Maggioni et al/1976, Geisler et al/1976, Teufel et al/1976, Kristensen et al/1997], später wurde überwiegend Cisplatin als Mono- oder Kombinationstherapie appliziert [Verheijen et al/1985, Sevelda et al/1985].
Die Platintherapie gilt bekanntermaßen als die wirksamste Therapie in der First-line Therapie des Ovarialkarzinoms. Die Analyse der Cochrane Collaboration, die nach den Regeln der Evidence-Based Medicine insgesamt 49 Studien mit 8763 Patientinnen auf Platinwirksamkeit untersuchte, zeigt, dass zwischen „Single-Non-Platinum“ und Platinkombinationen ein Unterschied im 2- und 5- Jahre-Gesamtüberleben jeweils bei etwa 3% zu erwarten ist. Beim Vergleich einer platinhaltigen Kombination gegen eine Platin-Monotherapie, zeigt sich ebenfalls eine Verbesserung von etwa 7% im Gesamtüberleben. Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Carboplatin und Cisplatin wurden nicht beobachtet, die Hazard Ratio (HR) lag bei 1,02, das 95%ige Konfidenzintervall bei 0,93 bis 1,12 [AOCTG/2000]. Der Vergleich der Toxizitätsprofile zeigt jedoch für das Carboplatin klare Vorteile [Berek et al/1999, Ozols e al/2003, du Bois et al/2003]].
Die Wirksamkeit von Etoposid (Epipodophyllotoxin), einem Topisomerase II-Inhibitor, wurde in verschiedenen Studien bei Patientinnen mit vorbehandeltem (platinrefraktären) Ovarialkarzinom nachgewiesen und zeigte Remissionsraten von 21-32% [Hillcoat et al/1985, Kühnle et al/1987, Dottino et al/1987, Hoskins et al/1994, Kuhn et al/1996].
Auch in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms wurden Komplett- und Gesamtremissionsraten von 50-75% in Phase II-Studien bei i.v.-applizierten Etoposid erreicht [Dittrich et al/1989, Vavara et al/1989, Eiermann et al/1991]. Die pharmakokinetischen und –dynamischen Parameter der oralen und parenteralen Etoposidapplikation zeigen keine relevanten Unterschiede, die auch eine vergleichbare Antitumorwirksamkeit und Verträglichkeit bedingten [Smyth et al/1985, Slevin et al/1989].
Daten zur Kombination Carboplatin/Etoposid beim Ovarialkarzinom lagen damals nur ungenügend vor und wurden nicht direkt gegen eine andere zytostatische Kombinationsbehandlung verglichen.
In einer randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurden daher die Machbarkeit und Verträglichkeit von Carboplatin (i.v.) in Kombination mit oralem Etoposid versus der Kombinationstherapie mit Carboplatin/Cyclophosphamid i.v. als adjuvantes First-line-Konzeptes verglichen. Hierbei wurden insgesamt 38 Patientinnen mit primär operiertem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Von insgesamt 38 eingeschlossenen Patientinnen erhielten 21 Carboplatin/Etoposid (Arm A) und 17 Patientinnen die Carboplatin/Cyclophosphamid-Kombination (Arm B). Insgesamt konnten 99 Therapiezyklen im Arm A und 96 Zyklen im Arm B ausgewertet werden.
Beide Kombinationen konnten in dieser Studie ihre Verträglichkeit und Machbarkeit zeigen. In unserer Studie lagen die Ansprechraten beider Therapiearme etwa im Bereich anderer Studien. Die Remissionsraten liegen für die Patientinnen ohne zytostatische Vortherapie zwischen 67-73% [Vavara et al/1989, Eiermann et al/1991] für vorbehandelte Patientinnen zwischen 15 und 55% [Hillcoat et al/1985, Kühnle et al/1987, Dottino et al/1987, Hoskins et al/1994, Kuhn et al/1996]. Diese Kombination wurde als First-line Therapie des Ovarialkarzinoms nicht weiterverfolgt, sollte aber für die Rezidivtherapie bei Platin-Sensitivität in Studien weiter untersucht werden.

In diesem Zusammenhang ist die Studie von Bolis et al zu erwähnen, die im Rahmen einer randomisierten Second-line Studie die Kombination Carboplatin + Etoposid gegen eine Carboplatin-Monotherapie verglichen und keinen Überlebensvorteil für die Kombination beobachten konnte. Die kleine Fallzahl schränkt jedoch die Aussage dieser Studie erheblich ein [Bolis G et al/2001].
Die amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG) entschloss sich 1989, eine randomisierte Phase-III-Studie durchzuführen. In dieser Untersuchung wurden Patienten mit primär operiertem Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien III und IV und Resttumor ≤ 1cm eingeschlossen. Verglichen wurden die Kombinationen Paclitaxel 135mg/m2/q 21d) + Cisplatin (75mg/m²/q 21d) mit dem damaligen Therapiestandard Cisplatin (75mg/m²/q 21d) + Cyclophosphamid (750mg/m²/q 21d).
Bezüglich der Myelodepression waren beide Therapiearme vergleichbar: Grad III oder IV-Infektionen traten bei 3% der Patientinnen auf. Hypersensitive und kardiotoxische Reaktionen waren selten, auch keine größere Unterschiede in der Neurotoxizität. Myalgien, die jedoch durch Komedikationen gut beherrschbar sind, waren insgesamt häufiger, Alopezie war generell vorhanden. Sowohl die Ansprechraten als auch das mediane Gesamtüberleben zeigten statistisch signifikante Vorteile der Paclitaxel + Cisplatin-Kombination [McGuire et al/1996].
In einer Phase-I-Studie konnten Meerpohl et al die Dosis von 185mg/m² für Paclitaxel und AUC 6 für Carboplatin für weitere Studien ermitteln [Meerpohl et al/1997].
Die Kombinationstherapie Paclitaxel und Platin (Cisplatin/Carboplatin) gilt auf Basis der Ergebnisse aus weiteren europäischen und amerikanischen Studien (GOG 111, European-Canadian Intergroup Trial, GOG 158, OVAR 5) als aktueller Standard in der primären adjuvanten Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [McGuire et al/1996, Piccart et al/2000].

Auf dem internationalen Kongress 2000 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden folgende drei Regime als Goldstandard der First-line-Chemotherapie formuliert worden:

3-Stunden-Infusion	Paclitaxel (Dosis 175 mg/m²) +	Carboplatin (AUC ≥ 5)
24-Stunden-Infusion	Paclitaxel (135 mg/m²) +	Cisplatin (75 mg/m²)
24-Stunden-Infusion	Paclitaxel +	Carboplatin (AUC ≥ 5).

Da Carboplatin besonders im nicht-hämatologischen Spektrum deutliche Vorteile gegenüber dem Cisplatin besitzt und eine Äquieffektivität bewiesen hat (Meerpohl et al/1997, GOG 158, Ovar-3,), wird überwiegend die Paclitaxel + Carboplatin-Kombinationsbehandlung favorisiert [Berek et al/1999, Ozols e al/2003, du Bois et al/2003].Über die beste Dosierung der Carboplatindosis gibt es bisher keinen wissenschaftlichen Konsensus. Die GOG postuliert einen AUC-Level zwischen 6 und 7,5 [Bookman et al/2003, du Bois et al/2003]. In Europa setzt sich zunehmend in der klinischen Praxis und Forschung die Dosierung des Carboplatins nach AUC 5 durch.

Die Primärziele einer First-Line-Chemotherapie sind:
Verbesserung des Gesamtüberlebens
Erhöhung der Response
Verbesserung der Lebensqualität

Der Forschungsschwerpunkt der verschiedenen nationalen und internationalen Arbeitsgruppen liegt bisher eindeutig bei dem Versuch, das Gesamtüberleben oder das Ansprechen zu verbessern. Eine Erhöhung der Responserate führt jedoch nur selten zu einer signifikanten, klinisch relevanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens.

Auch die aktuellen Studien, die auf dem ASCO 2002 vorgestellt worden, konzentrieren sich auf die Erhöhung der Ansprech- oder der Überlebensrate.
So wird der Stellenwert einer dritten Substanz geprüft: z. B. die Kombination Paclitaxel + Carboplatin + Epirubicin (AGO).
Die Dreierkombination Paclitaxel + Carboplatin + Epirubicin scheint nach den vorliegenden Ergebnissen machbar und gut verträglich zu sein. Um aber eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen zu können, sind die Daten der laufenden randomisierten Studien in Deutschland und Kanada zum Gesamtüberleben abzuwarten [du Bois et al/1999]. Gibbs et al untersuchten in einer Phase-I-Studie die Kombination von Paclitaxel, Carboplatin mit der pegliposomalem Zubereitung des Doxorubicins (Caelyx) [Gibbs et al/2000]. Ob die pharmakokinetischen und -dynamischen Vorteile der liposomalen Zubereitung auch bezüglich der Gesamttoxizität und des Gesamtüberlebens in der First-line-Situation Nutzen für die Patientinnen bringen, ist noch unklar.
Aktuell untersucht die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) den Einbau des Topoisomerase-I-Inhibitors Topotecan in die First-Line Therapie in einem sequentiellem Regime mit 6 x Paclitaxel (175mg/m²) + Carboplatin (AUC 5) / q21d + 4 x Topotecan (1,25mg/m²) / q22d .[Pfisterer et al/2003].

Ein anderer Forschungsansatz ist der Versuch, das Gesamtüberleben mittels einer Erhöhung der Dosisdichte, d.h. durch höhere Dosis pro Zeiteinheit (z. B. Hochdosistherapie) zu erzielen. Die Konsolidierungstherapie nach erreichter Remission wird ebenfalls aktuell in klinischen Untersuchungen geprüft.
Frickhofen et al haben auf dem Kongress der ASCO im Jahr 2000 die Hochdosistherapie in der First-Line-Therapie vorgestellt und die Enddaten einer Phase-II-Studie zusammengefasst. 49 Patientinnen wurden nach folgendem Regime behandelt: Induktion mit 2 Zyklen Cyclophosphamid + Paclitaxel und Wachstumsfaktoren und anschließende Hochdosis-Therapie mit 2 Kursen Carboplatin (AUC 18-22 mg/ml/min) und Paclitaxel (250 mg/m²) + Etoposid. Als Haupttoxizitäten (Grad IV) traten auf: Stomatitis 40% und Diarrhöen 20%. Deshalb wurde für die Phase-III-Studie auf das Etoposid verzichtet. Das Gesamtüberleben beträgt 25 Monate (Median), das Drei-Jahres-Überleben 47%. Die ersten Daten der laufenden randomisierten Studien werden mit großer Spannung für die nächsten Jahre erwartet. Bis dahin sind keine Patientinnen mit Ovarialkarzinom außerhalb klinischer Studien mit einer Hochdosistherapie zu behandeln.
Präklinische Daten beschreiben eine Verbesserung der zytostatischen Wirksamkeit an den Tumorzellen, in dem eine verlängerte Expositionsdauer zur Erhöhung der Zellabsterberate führt [Liebmann et al/1993, Belotti et al/1996].
Zusätzlich konnten anti-angiogenetische Effekte bei „low-dose“-Applikation von Paclitaxel demonstriert werden [Lopes et al/1993].
Kaern et al behandelten 75 Patientinnen platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv mit einem wöchentlich applizierten Regime von Paclitaxel (80 mg/m²), von denen 39 Patientinnen auch als paclitaxelresistent einzustufen waren.
Bei sehr guter Verträglichkeit lag die Gesamtansprechrate bei 56% (12% CR, 44% PR, 19% SD, 25% PD) und bei den paclitaxel-und platinresistenten Patientinnen bei 49% (5% CR, 44% PR, 23% SD, 28% PD). Das mediane Gesamtüberleben lag in beiden Kollektiven bei 13,7 Monaten. [Kaern et al/2002].
Diese Beobachtungen machen die sog. intervallverkürzte zytostatische Therapie im Sinne einer Dosisintensivierung wissenschaftlich besonders attraktiv.
Katsumata et al (2001) berichteten von der Therapie mit Paclitaxel (80mg/m²) + Carboplatin (AUC 2) in der Second-line-Situation des Ovarialkarzinoms [Katsumata et al/2001]. Das Regime war ebenfalls insgesamt sehr gut verträglich, 22 Patientinnen erhielten 18 Therapiezyklen. Die Ansprechraten waren sowohl für die platin- als auch platin +

paclitaxel-refraktären Patientinnengruppe überdurchschnittlich hoch (73% und 61%).

Auch Bolanos und Mitarb. berichteten von hohen Ansprechraten mit dieser Kombinationstherapie im intervallverkürzten Ansatz (RR: 71%, 95% KI: 44-90%) [Bolanos et al/2003].
Diese Daten belegen, dass die wöchentliche Applikation der Kombinationstherapie Paclitaxel + Carboplatin eine sichere und effektive Behandlung darstellt.

Wir haben als erste Arbeitsgruppe überhaupt eine Phase-I- Studie durchgeführt, in der Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin in einem wöchentlichen Regime in der First-line Situation von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht wurde. Insgesamt wurden in dieser multizentrischen Dosisfindungsstudie drei Dosislevel ausgewertet. Insgesamt wurden 219 Zyklen an 21 Patientinnen ausgewertet.
Als dosislimitierende Toxizitäten traten auf: 4 x fehlende Erholung der Thrombozyten, 2 x neutropenisches Fieber. Die Maximale Tolerable Dosis (MTD) liegt nach unserer Studie im Level AUC 2,5.
Die Gesamttoxizität ist aber sehr gering, so traten in nur 1% bzw. 2% der Zyklen eine Thrombozytopenie oder Leukozytopenie Grad IV auf.
Eine anschliessend initiierte multizentrische Phase-II-Studie mit Paclitaxel (100mg/m²) + Carboplatin (AUC 2) ist vor kurzem abgeschlossen worden.
Zwischen Februar 1999 und Februar 2003 wurden 130 Patientinnen aus 12 Zentren rekrutiert. Das mediane Follow-up beträgt bisher 17 Monate (Range: 1-28). Das mediane Alter lag bei 61 Jahren (Range: 34-77 Jahren). Insgesamt wurden 1036 Zyklen verabreicht (Median: 14,5 Zyklen/ Range 3-18 Zyklen). Schwerwiegende nicht-hämatologische Toxizitäten traten selten ein. Als häufigste Nebenwirkung traten bei 82% aller Patientinnen eine Alopezie (Grad 1-3) auf. Eine Neurotoxizität Grad 2 wurde bei 14%, Grad III/4 ausschliesslich bei einer Patientin, beobachtet. 3,3% der Patientinnen zeigten Nagelveränderungen ≥ Grad 2.
chemotherapiebedingte Todesfälle traten nicht ein. Folgende Grad III/4 CTC-Toxizitäten (% aller Zyklen) wurden beobachtet: Anämie (0,9%), Thrombozytopenie (0,6%), Leukopenie (10,8%) und neutropenisches Fieber (0,6%).
78% der Patientinnen mit primär erhöhten CA-125 Konzentrationen erreichten zum Ende ihrer Therapie eine Normalisierung des Tumormarkers. Die radiologisch beurteilte Ansprechrate lag bei 76,2%.
Die Ergebnisse der Phase-II-Studie zeigen, dass ein wöchentliches Schema ein effektives und gut tolerierbares Therapieregime für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in der First-Line Situation darstellen kann.
Der Nutzen einer Dosisintensivierung im Sinne der Erhöhung der Gesamtdosis ist jedoch sowohl für das Platin als auch für Paclitaxel bisher nicht gezeigt worden.
Nur der „Hong Kong Trial“ und der „Scottish Trial“ konnten einen Vorteil im progressionsfreien Überleben durch eine Erhöhung der Platindosis zeigen [Kaye et al/1996, Ngan et al/1989], weitere 5 Studien jedoch nicht [Columbo et al/1993, McGuire et al/ 1995, , Gore et al/1996, Conte et al/1996, Dittrich et al/2004]. Nur über einen randomisierten Vergleich des intervallverkürzten Ansatzes mit dem konventionellen drei-wöchigen Regime kann geklärt werden welches Schedule in Bezug auf die Verträglichkeit (Lebensqualität) und des Progressionsfreien Überlebens zu präferieren ist.

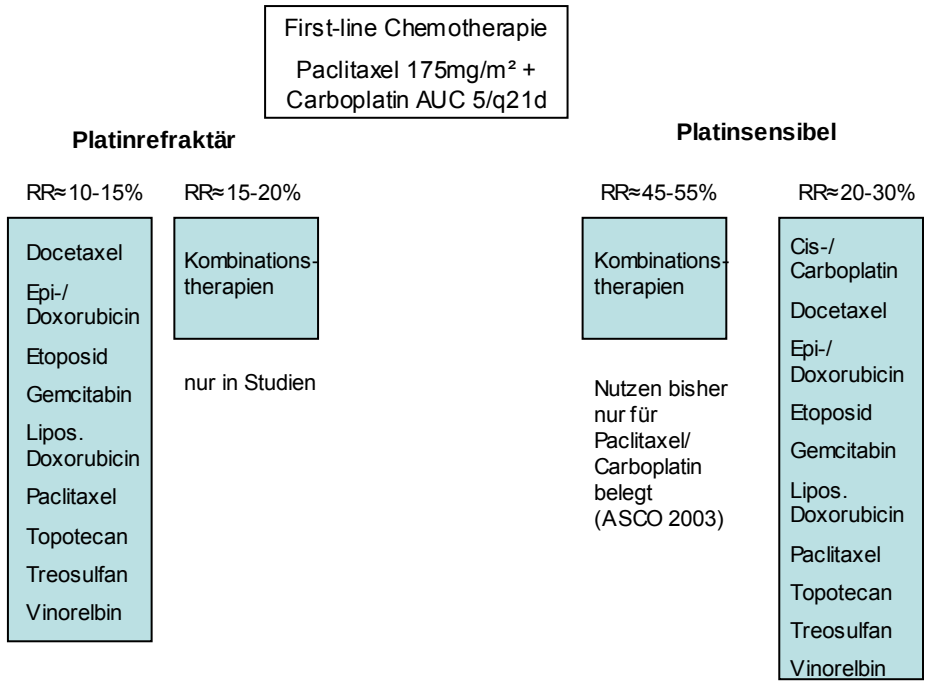
Aufgrund der durch die ICON-III Studie ausgelösten Diskussion und der Tatsache, dass eine sequentielle Platin-Paclitaxel-Kombination keine relevanten Einbussen in der Wirksamkeit aber potentielle Vorteile in der Verträglichkeit erwarten lassen, haben wir aktuell eine multizentrische Studie mit dem Titel: „Carboplatin mit nachfolgender Taxol®Behandlung unter zusätzlicher Applikation von Epoetin alfa (ERYPO ®) bei Patientinnen mit

fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Stadium IIB–IV)“ begonnen. Hierbei wird das Carboplatin in einer Dosis nach AUC 5 im Abstand von 21 Tagen und das Paclitaxel in einer wöchentlichen Dosis von 80mg/m² appliziert.

3.3.2.2 Rezidivtherapie

Trotz des verbesserten operativen Managements und der hohen Ansprechrate von ca. 75% der First-Line-Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin entwickeln etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und versterben an dieser Erkrankung [du Bois et al/2000, Markman/2001, Sehouli et al/2004-2]. Die zytostatische Rezidivtherapie besitzt daher einen besonderen Stellenwert bezüglich der Tumorkontrolle und Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität.
Verschiedene Substanzen haben auf Basis multizentrischer Studien das Therapiespektrum für die Rezidivtherapie entscheidend vergrößern können. Hierzu werden in der Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs verschiedene Substanzen eingesetzt: Gemcitabin, Etoposid, pegliposomale Zubereitung des Doxorubicins, Topotecan, Treosulfan – Substanzen, die sich besonders in ihrem hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungsspektrum unterscheiden. Die bisherigen direkten Vergleiche der einzelnen Zytostatika, wie Paclitaxel versus Topotecan, Topotecan versus liposomales Doxorubicin, liposomales Doxorubicin versus Paclitaxel, konnten in den Studien der letzten Jahre keine eindeutigen Vorteile einer bestimmten Substanz belegen [Berek 2003]. Abbildung 7 gibt eine Übersicht über die Therapiemöglichkeiten beim platinsensitiven und -refraktären Ovarialkarzinom, die Angaben zu den Ansprechraten (Risikoreduktion der Mortalitätsrate, RR) gelten dabei aber nur als Orientierung und können aufgrund fehlender randomisierter Studien an sich nicht direkt miteinander verglichen werden.

Abb.7 : Übersicht zu Therapieoptionen beim Ovarialkarzinomrezidiv. RR: Risikoreduktion der Mortalitätsrate [Literatur:mod. nach du Bois et al/2000]



Die AGO präsentierte auf dem ASCO-Kongress 2003 die Daten einer randomisierten Studie, die eine Therapie mit Topotecan gegen Treosulfan verglich. Insgesamt konnten 378 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv eingeschlossen werden.
Hierbei befanden sich die Patientinnen überwiegend in einer Second-line Therapiesituation. Das Nebenwirkungsprofil war besonders im hämatologischen Bereich für das Treosulfan günstiger. Betreffend der klinischen relevanten Toxizitäten, wie Infektionen, zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.
Sowohl im Progressionsfreien Überleben als auch Gesamtüberleben war das Topotecan dem Treosulfan für die platinsensitiven und platinrefraktären Tumoren als Second-line Konzept signifikant überlegen [Meier et al/2003].
Der Überlebenszeitvorteil unter Topotecan war mit durchschnittlich 18 versus 14 Monaten am deutlichsten ausgeprägt bei den platinsensitiven Frauen. In der Third-Line-Therapie wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen beiden Behandlungsgruppen festgestellt.

Bessere therapeutischen Ergebnisse in der chemotherapeutischen Behandlung solider Tumoren scheinen potentiell mit der Kombination zweier oder mehrerer Zytostatika erzielt werden. Ideal ist die Kombination von nicht-kreuzresistenten Zytostatika mit nachgewiesener Einzelwirksamkeit, verschiedenen Wirkmechanismen und nicht-überlappenden und nicht-kumulativen Toxizitäten ohne wesentliche Dosisreduktionen. Ob aber eine zytostatische Kombinationstherapie ein längeres Gesamtüberleben bewirkt, ist derzeit wissenschaftlich noch nicht abschliessend beantwortbar und wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

In einer randomisierten Phase-II-Studie behandelten Cantu et al wurden Patientinnen mit platin-sensitiven Ovarialkarzinomen mit Paclitaxel (weekly) oder mit einer Polychemotherapie aus Cisplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin behandelt [Cantu et al/2001]. Hierbei zeigte das platinhaltige Regime, auch wenn statistisch nicht signifikant, einen Vorteil sowohl im PFS (15,7 vs. 9 Monate) als auch im Gesamtüberleben (34,7 vs. 25,8 Monate).

In einer aktuellen Metaanalyse verschiedener parallel durchgeführter Studien, die eine konventionelle platinhaltige Chemotherapie gegen eine Kombinationstherapie bestehend aus Platin und Paclitaxel bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv untersuchte, konnte erstmals von einem Vorteil der Kombinationstherapie beim Ovarialkarzinom berichtet werden [Parmar et al/2003].
Da die Studien primär unabhängig durchgeführt wurden, zeigten sich einige Unterschiede in den einzelnen Studienprotokollen. So war es z.B. bei der MRC im Gegensatz zur AGO erlaubt auch Patientinnen mit mehr als einer Vortherapie einzuschliessen. Bei der AGO mussten zudem im Gegensatz zu den anderen Studiengruppen die Patientinnen mit einer Paclitaxel und Platinkombinationstherapie vorbehandelt gewesen sein. Die Dosis des Paclitaxels lag bei der AGO-Studiengruppe mit 185mg/m² in Kontrast zu 175mg/m² der anderen Gruppen etwas höher. Insgesamt konnten 802 Patientinnen ausgewertet werden. Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) betrug 42 Monaten, in dem 66% der Patientinnen verstarben. 42% der Patientinnen im experimentellen Arm und 43% im Kontrollarm wiesen eine Taxan-Platin-Vortherapie auf. 80% der Patientinnen im Platin/Paclitaxel-Arm und 69% im Kontrollarm erhielten die angestrebten 6 Zyklen. Im Platin-Arm erhielten 17% der Patientinnen eine CAP-Polychemotherapie. Im Nebenwirkungsprofil zeigte sich erwartungsgemäss im Paclitaxel-Arm eine vermehrte Rate an Polyneuropathien (20% vs.1%), Alopezie (86% vs. 25%) aber geringere hämatologische Nebenwirkungen (29% vs. 46%).

Sowohl im Progressionsfreien Überleben (HR: 0,78 / 95% KI: 0,66-0,89, p<0,001PFS) als auch im Gesamtüberleben (HR: 0,82/95%KI: 0,69-0,97, p=0,023) zeigte sich die Kombinationstherapie als signifikant überlegen. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich nach zwei Jahren eine absolute Differenz von 7%. Dieser Effekt wurde hauptsächlich bei den platinsensitiven Patientinnen beobachtet. Anzumerken ist ausserdem, dass ca. 30% der Patientinnen im Platinarm als Anschlussbehandlung Paclitaxel erhielten, was bei der Interpretation mitberücksichtigt werden sollte.
In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage ob die Kombination nicht-platinhaltiger Substanzen ebenfalls von Vorteil für Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv sein kann.

Der Topoisomerase-I-Inhibitor Topotecan gehört zu den wirksamsten und bestuntersuchtesten Substanzen beim Ovarialkarzinomrezidiv [Knopf et al/1999].
Durch das günstige nicht-hämatologische Nebenwirkungsspektrum und das nicht-kumulative hämatologische Toxizitätsprofil ist es auch für die symptomorientierte Langzeittumorkontrolle) Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs geeignet.
Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen die Kombinierbarkeit von Topotecan mit anderen wirksamen Substanzen. Die GINECO-Gruppe um Ganem et al (1998) behandelte 80 Patientinnen mit Platinvortherapie mit der Kombination Topotecan + Topoisomerase-II-Inhibitor Etoposid. Sie konnten von einer insgesamt sehr guten Verträglichkeit und Ansprechrate dieser Kombination berichten. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte in einer monozentrischen Phase-I und multizentrischen Phase-II-Studie die Kombination Topotecan + Gemcitabin (dFdC), einem Pyrimidin-Antimetabolit, und konnte die sichere Durchführbarkeit und viel versprechende Wirksamkeit dieser neuen Kombination aufzeigen [Ganem et al/1998].
In die monozentrische Phase-I-Studie wurden nur Patientinnen mit Ovarialkarzinom eingeschlossen, die bereits mit Platin- und Paclitaxel vorbehandelt waren.
Insgesamt wurden drei verschiedene Dosislevels untersucht. Topotecan wurde an den Tagen 1-5, und Gemcitabin jeweils an den Tagen 1 und 8 appliziert. Der Zyklus wurde in nach einem 21-tägigem Intervall wiederholt. Insgesamt konnten 23 Patientinnen rekrutiert werden. Die Hälfte der Patientinnen hatte bereits mindestens zwei platinhaltige Vortherapien. Achtzig Therapiekurse bezüglich der Toxizitäten analysiert werden. Die Thrombozytopenie und Leukopenie waren die hauptsächlichen DLT´s. Für die Phase- II-Studie wurde die Dosierung von 0,50mg/m² Topotecan kombiniert mit 800/600 mg/m² Gemcitabin identifiziert. In diesem Dosis-Level traten nur eine nicht-hämatologische Toxizität >Grad 2 (Grad III Mukositis) und eine Grad IV Thrombozytopenie auf. Sechs von 12 Patientinnen zeigten ein bildmorphologisch evaluierbares Ansprechen (CR, PR), bei weiteren vier Patientinnen konnte zusätzlich eine Stabilisierung (SD) der Tumorerkrankung erzielt werden. Das Gesamtüberleben lag im Median bei 15,3 Monaten (95% CI: 13,21-28,64).
Nach der vorliegenden Phase-I-Studie stellt die Kombination Topotecan und Gemcitabin eine mögliche Therapieoption nach Paclitaxel- und Carboplatin-Vortherapie beim Ovarialkarzinom dar. An diese Dosisfindungsstudie schlossen wir eine multizentrische Phase-II-Studie an.
Topotecan wurde mit einer Initialdosis von 0,5 mg/m2 (d1-5), kombiniert mit Gemcitabin in einer Dosis von 800 mg/m2 an Tag 1 und 600 mg/m2 an Tag 8 im Abstand von 21 Tagen verabreicht. Da die Thrombozytopenie in der Phase I-Studie ausnahmslos nur nach dem 1. Zyklus auftrat war in der Phase-II-Studie erlaubt die Dosis von Topotecan auf 0,75mg/m² zu erhöhen, wenn keine schwerwiegenden Nebenwirkungen nach dem 1. Zyklus zu beobachten waren. In diese Studie konnten wir weitere 21 Patientinnen rekrutieren.
Die Topotecandosis konnte bei neun Patientinnen auf 0,75 mg/m2 und in zwei Fällen auf 1,0 mg/m2 erhöht werden ohne dass im weiteren Verlauf eine erneute Dosisreduktion notwendig wurde.

Insgesamt traten nur wenige und selten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. So wurden keine Episoden von neutropenischen Fieber beobachtet. Nur eine Patientin entwickelte eine CTC-Grad IV Leukopenie und drei Patientinnen eine Grad III/IV Anämie.
Fünf Episoden von Thrombozytopenien Grad IV traten auf, jedoch ohne Folge einer Blutungsproblematik. Besonders das nicht–hämatologische Toxizitätsprofil war gering ausgeprägt. Von 11 bildmorphologisch auswertbaren Patientinnen zeigten 3 Patientinnen eine CR, vier eine PR und zwei weitere Patientinnen eine SD.
Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten (95% KI: 6,3–13,4 Monaten) und das mediane Gesamtüberleben bei 21,1 Monaten (95% KI: 14,8–22,1 Monaten).
Die multizentrische Phase-II-Studie bestätigt die Machbarkeit der Kombination Topotecan + Gemcitabin bei Patientinnen mit platin- und paclitaxel-vortherapierten Ovarialkarzinomrezidiv.

Topotecan in Kombination mit Gemcitabin wird auch anderen Arbeitsgruppen bei verschiedenen Tumorentitäten, wie dem Bronchialkarzinom, untersucht [Cole et al/1999, Dabrow et al/1999, Laufmann et al 1999]. Insgesamt konnte eine verträgliche Kombinierbarkeit dieser beiden Substanzen gezeigt werden. Auch hier standen aber jeweils die hämatologischen Nebenwirkungen im Vordergrund.

Nur eine weitere Studie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde bisher publiziert [Greggi et al/2001]. In diese Studie wurden 24 Patientinnen eingeschlossen und 83 Therapiekurse ausgewertet. Sie verwendeten jedoch ein anderes Schedule. Gemcitabin wurde an den Tagen 1 und 3 und Topotecan an den Tagen 1-5 im Abstand von 28 Tagen appliziert. Die MTD wurde bei einer Gemcitabindosis von 600 mg/m²/d und bei einer Topotecandosis von 0,9 mg/m²/d erreicht. Im Vergleich zu unserer Studie wurde ausserdem erheblich häufiger Wachstumsfaktoren (G-CSF) appliziert. Die Ansprechrate lag nur bei 12,5% der Patientinnen, 37,5% erfuhren ein SD.
Verschiedene Studien konnten Hinweise dafür liefern, dass das Schedule von zytostatischen Therapien erheblichen Einfluss auf die Verträglichkeit und Wirksamkeit besitzt [Rowinsky et al/1996, Dabrow et al/1999, Sorensen et al/2000]. Dies könnte die unterschiedlichen Ergebnisse mit erklären.
Als Konsequenz der Daten aus der Phase-I und II- Studie haben wir eine prospektive, multizentrische randomisierte Phase III-Studie initiiert, die von der Deutschen Krebsgesellschaft mit dem Gütesiegel A zertifiziert wurde.
In dieser Studie untersuchen wir die drei Therapieregime: Topotecan-Monotherapie (1,25 mg/m² i.v./d1-d5/q21d) versus Topotecan (1,0mg/m² i.v./d1-d5) + Etoposid (50mg p.o. d6-d12/q21d) versus der Kombinationstherapie Topotecan (0,5mg/m² i.v./d1-d5) + Gemcitabin (i.v./d1: 800mg/m² + d8: 600mg/m² /q21d). Somit wird eine Monotherapie gegen eine sequentielle versus eine simultane Chemotherapiekombination erstmals direkt verglichen. Als „härtestes“ Primärkriterium hat diese Studie das Gesamtüberleben als Studienziel.
Da die Anschlusstherapie erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse einer randomisierten Studie haben kann, wurde von der Studienleitkommission bei Progression die Behandlung mit Treosulfan als Third-line Konzept empfohlen.
Aktuell nehmen 87 Kliniken und 12 Praxen an diesem Projekt teil. Bisher konnten bereits 458 der 500 einzuschliessenden Patientinnen rekrutiert werden (Stand: 27.03.2004).

3.3.2.3 Nichtteilnahme an klinischen Studien in Deutschland

Klinische Studien stellen unbestritten die Grundlage von Therapieempfehlungen dar. Ausserdem konnten retrospektive Untersuchungen zeigen, dass Patientinnen, die ihre Krebsbehandlung im Rahmen einer Studie erhalten, deutlich bessere Therapieergebnisse

aufzeigen als Patientinnen, die ausserhalb von kontrollierten Protokollen behandelt wurden [Gnant et al/2002]. Eine Studie der AGO konnte zeigen, dass die Studienteilnahme ausserdem ein Kriterium für die Versorgungsqualität beim Ovarialkarzinom darstellt [du Bois et al/2001].
Daher ist es wichtig, die Gründe für eine Nichtbeteiligung an klinischen Studien zu identifizieren. Die verschiedenen Ursachen für eine Nicht-Teilnahme an Studien aus Sicht der Patienten sind mehrfach beschrieben worden [Owens et al/1991]. Zu den Gründen für eine Nicht-Teilnahme an klinischen Studien aus Sicht der Ärzte liegen jedoch nur ungenügende Daten vor, so dass die vorliegende Studie konzipiert wurde und auf dem Deutschen Krebskongress vor kurzem präsentiert werden konnte [Sehouli et al/2004-3].
Im Zeitraum Mai bis November 2003 wurde an alle Gynäkologischen Abteilungen in Deutschland mit mindestens 45 Betten (n=238), die sich seit 1999 nicht an Studien der AGO-OVAR oder/und der NOGGO beteiligt hatten, ein Fragebogen zur Erfassung der Gründe für die Nicht-Teilnahme versendet. Die Rücklaufquote der Fragebögen lag bei 36,7% (n=95).
85 Kliniken gaben an sich nicht an klinischen Studien zu beteiligen,
In der Rangliste der gewichteten Summen wurden als häufigste Gründe für eine Nicht-Teilnahme genannt: Fehlende Ressourcen für Dokumentation (84,7%), Fehlende Ressourcen für Aufklärung (82,4%), Kosten der Studientherapien (65,9%), Ablehnung durch Patienten (52,9%) und zu niedrige Honorare (47,1%).
Infrastrukturelle Probleme scheinen für Kliniken in Deutschland die wichtigste Barriere für eine Teilnahme an klinischen Studien darzustellen. Diese Ergebnisse sollten als Argument für eine Strukturdiskussion der Fachgesellschaften mit Kassen und Politik dienen, mit dem Ziel die Infrastruktur und Finanzierung klinischer Studien in Deutschland zu verbessern. Weitere angegebene Gründe zeigen die Notwendigkeit für eine Intensivierung der Weiter- und Fortbildungsangebote zum flächendeckenden Aufbau von Know-how zur Durchführung klinischer Studien in der gynäkologischen Onkologie. Dabei sollten die verschiedenen Ansätze zur Verbesserung der Studienteilnehmerrate prospektiv evaluiert werden

3.4 Nachsorge

Die allgemeinen Empfehlungen verstehen sich lediglich als Orientierungshilfe und gelten an sich nur für beschwerdefreie Patientinnen, die nach einer Primärtherapie „tumorfrei“ sind [DKG/2002]. Gerade die Nachsorge beim Ovarialkarzinom hat sich der individuellen Situation der Patientin anzupassen und hat sich neben der Detektion des Tumorrezidivs, als Fürsorgeinstanz und als wichtiges Instrument der Qualitätskontrolle zu verstehen.
Allen Frauen mit der Erkrankung Eierstockkrebs sollte nach Abschluss der Therapie eine Nachsorge angeboten werden. Auch Patientinnen mit Frühstadien sollten einer systematischen Nachsorge zugeführt werden, da z.B. bestimmte histologische Typen, wie klarzellige oder muzinöse Ovarialkarzinome auch in den Frühstadien häufiger rezidivieren [Silverberg/1989, Hess et al/2003, Enomoto et al/2003].
Die Nachsorge sollte stets ambulant in enger Zusammenarbeit zwischen niedergelassen Ärzten und Kliniken erfolgen.
Die Nachsorge verfolgt folgende Ziele:
psychoonkologische Mitbetreuung.
psychosoziale Mitbetreuung.
Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen.
Nachsorge-Diagnostik zur Detektion von Komplikationen und Tumorrezidiven.
supportive Behandlungen (z.B. bei Übelkeit, Durchfällen oder Polyneuropathie).
Symptombehandlung (z.B. Pleuraerguss)
Sicherstellung und Optimierung der Kommunikation (Arzt-Patient/Arzt-Arzt/Patientin-Patientin).
Vorsorge (z.B. Brustkrebs).

Qualitätskontrolle.

Da das Risiko eines Rezidivs beim Ovarialkarzinom innerhalb der ersten drei postoperativen Jahren am höchsten ist, wird üblicherweise in den ersten beiden Jahren in vierteljährlichem, danach in halbjährlichem Abstand eine Ultraschalluntersuchung und die Bestimmung des Tumormarkers CA 125 (bei erhöhten Werten vor der Operation) zusätzlich zur gynäkologischen und klinischen Untersuchung durchgeführt. In den letzten Jahren hat sich zunehmend die sog. "markergesteuerte" Nachsorge etabliert. Das CA-125-Protein ist bei etwa 80% der Patientinnen mit Eierstockkrebs zum Zeitpunkt der aktiven Tumorerkrankung erhöht. Dieser kann aber auch bei gutartigen Erkrankungen (wie z.B. Leberstörungen, Entzündungen, viralen Infekten) erhöht sein [Saksela et al/1993, Sehouli et al/2003-1]. Bei Patientinnen mit Eierstockkrebs kann eine Erhöhung des Serummarkers CA-125, evtl. in Kombination mit den klinischen Untersuchungsergebnissen, frühzeitig ein Widerauftreten der Erkrankung anzeigen [Low et al/1999].
Es ist ferner bekannt, dass eine Erhöhung des CA-125-Wertes mit einem Zeitfenster bis zu 6 Monaten dem bildmorphologischen Nachweis vorausgehen kann [Low et al/1999].
Auch wenn das CA-125 der Tumormarker mit der höchsten Sensitivität und Spezifität ist, muss kritisch angemerkt werden, dass zwar das mittels einer CA-125 getriggerten Nachsorge das Intervall bis zum Tumornachweis wahrscheinlich deutlich kürzer ist, aber der Beweis, das dies auch in ein längeres 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 [Sehouli et al/2001].
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 erwartenden Ergebnisse werden aber erst in einigen Jahren vorliegen (Trial 55955).

Tab. 8: Nachsorgeprogramm für tumorfreie Patientinnen mit Ovarialkarzinom (modifiziert nach Lutz et al/2001]

Jahre-nach-Primärtherapie----	-1.-- 3.-Jahr-	4.---5.-Jahr--	-6.---10.-Jahr-
Anamnese,-Aufklärung,-Beratung, psychologische Begleitung, körperliche Untersuchung mit gynäkologischer Untersuchung Tumormarker CA 125 (bei präoperativ erhöhten Werten) Sonographie (Vaginal + Abdominal)	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate
Mammographie	alle 12 Monate		
Thoraxröntgen und Zusatzuntersuchungen (z.B. MRT)	bei klinischer Symptomatik		

Der Selbstbeitrag, der Wunsch der Patientin alles zu versuchen und zu unternehmen, damit die Erkrankung nicht wieder auftritt bzw. sich nicht verschlechtert, ist seitens des Arztes

unbedingt zu unterstützen. In der Nachsorge daher wird daher auf Wunsch der Patientin das Thema unkonventionellen Therapien häufig diskutiert.
Von der Patientin geforderte unkonventionelle Krebstherapien (UKT) sollten nicht kategorisch abgelehnt werden. Unkonventionelle Krebstherapien können aber den Erfolg bestimmter gesicherter Therapien negativ beeinflussen. Ferner ist insgesamt sehr wenig über potentielle Wechselwirkungen, wie Misteltherapien und Chemotherapien, bekannt. Deshalb hat sich das Arzt-Patienten-Gespräch frühzeitig mit dem Thema Alternativmedizin zu befassen um der Patientin eine sinnvolle Beratung anbieten zu können (Sehouli et al/ 2000-1).
In amerikanische Studien findet sich eine breite Streuung. Die Angaben über UMK- Nutzung durch Krebspatienten schwanken von 9%-54% [Faw et al/1977, Cassileth et al/1984, Mooney et al/1987]. Unsere Arbeitsgruppe führte ausserdem die erste Erhebung an Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen in Afrika überhaupt durch [Sehouli et al/2002-6].
Hierbei lag die Nutzungsrate von UKT bei 70,2%, wobei diese meist noch vor Beginn der konventionellen medizinischen Behandlung in Anspruch genommen wurden.
Für den deutschsprachigen Raum existieren nur sehr wenige derartiger Untersuchungen. Hier variieren die Angaben von 24% [Hauser/1981] bis 66% [Redler-Hasford et al/1985].
Bisher wurde nur eine Studie in einem rein gynäkologisch-onkologischen Patientenkollektiv durchgeführt. Münstedt interviewte 1994 206 Patientinnen in der Tumornachsorge, wobei 39% unkonventionelle Methoden in Anspruch nahmen [Münstedt et al/1996]. Am häufigsten werden nach unserer Studie Mistel-, Vitamin- und Selenpräparate verwendet. Frauen mit Brustkrebs scheinen eine besondere Affinität zu UKT zu besitzen. 80% aller Patientinnen nahmen innerhalb des 1. Jahres nach Diagnosestellung UKT in Anspruch. Bereits früh nach der Diagnose Krebs sollte der behandelnde Arzt aktiv das Gespräch über UKT besonders in der Nachsorgesprechstunde suchen und generell nach UKT-Verwendung und Nebenwirkungen fragen, um die Compliance bezüglich der gesicherten „konventionellen“ Therapien nicht zu gefährden und eine kritische (wissenschaftliche) Auseinandersetzung zu ermöglichen.
Zukunftsvisionen beruhen auf Erwartungen und Trendannahmen. Sie dienen zur Generierung von Orientierungswissen, z.B. bei Investitionsplanungen oder Entscheidungen über Technologieeinsatz. In der Regel basieren Zukunftsprognosen auf Befragungen von Experten. Die Sicht der Patientin kann aber zusätzlich wichtige Informationen über die Erwartungshaltung liefern und Defizite im gegenwärtigen Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms erkennen lassen.
Zum Abschluss dieser Habilitationsschrift möchte ich daher auf die Umfrage an 100 Patientinnen mit Ovarialkarzinom hinweisen, die wir mittels freier Interviews vornehmlich in der Nachsorgesprechstunde durchführten.

Was glauben Sie, wie wird die Behandlung des Eierstockkrebs im Jahr 2010 sein?
In unserer Untersuchung wurde am häufigsten die Verträglichkeit von Chemotherapien angesprochen. Diese hohe Nennung liegt wahrscheinlich darin begründet, dass 91% der befragten Patientinnen bereits eigene Erfahrungen mit einer chemotherapeutischen Behandlung gesammelt hatten. Zum Zeitpunkt der Befragung erhielten jedoch nur 31% eine aktuelle zytostatische Behandlung. Sun und Mitarb. befragten 40 Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach ihren Präferenzen, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Am häufigsten wünschten sich die Patientinnen eine Chemotherapie ohne oder nur wenige Nebenwirkungen, und hier vor allem keine Übelkeit oder Erbrechen [Sun et al/2002].

Was soll in der Behandlung von Frauen mit Eierstockkrebs im Jahr 2010 im Vergleich zu heute besser werden?
Hier standen nicht-technische Aspekte, sondern die Arzt-Patienten-Beziehung im Vordergrund. Jede 5. Patientin in der vorliegenden Studie sprach gezielt die Arzt-Patienten-

Kommunikation an. 35% aller Patientinnen wünschten sich für die Zukunft mehr Zeit für Aufklärung und Gespräche mit dem Arzt. Dies unterstreicht den Trend der letzten Jahre, dass Patientinnen mit Malignomen mehr Aufklärung, Information und Einfluss auf die Therapieentscheidung wünschen [Detmar et al/2000, Wallberg et al/2000, Detmar et al/2001]. Nach einer Studie von Jenkins und Mitarb. an 2231 Patienten Krebspatienten wünschten sich 87% von ihren Ärzten so viel Informationen wie nur möglich [Jenkins et al/2001]. In einer Untersuchung an 108 Patientinnen mit Ovarialkarzinom forderten über 80% der Patientinnen detaillierte Informationen zu Diagnose, Therapie und Nachsorge [Stewart et al/2000]. Kliniker unterschätzen häufig diesen Informationsbedarf [Degner et al/1997]. Die politische Diskussion zur Gestaltung unseres Gesundheitswesens hat die wichtigen Erwartungen der Patientinnen viel stärker als bisher zu berücksichtigen.

Das Zitat von Immanuel Kant kann auch auf die zukünftigen Forschungsaktivitäten zur Optimierung des multimodalen Managements des Ovarialkarzinoms übertragen werden mit dem Appell diese noch weiter zu intensivieren.

Immanuel Kant schrieb:
Eine „wahrsagende Geschichtsschreibung des Bevorstehenden in der künftigen Zeit" sei nur möglich, „wenn der Wahrsager die Begebenheiten selber macht und veranstaltet, die er zum voraus verkündigt" [Kant/1979].

4 Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom ist das 4. häufigste Malignom der europäischen Frau, nimmt aber mit seiner schlechten Prognose den 1. Platz in der Mortalitätsstatistik der gynäkologischen Malignome ein. In Deutschland erkranken jährlich ca. 8000 Frauen an einem Ovarialkarzinom, wobei wegen fehlender Vorsorgemöglichkeiten mindestens 75% der Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose bereits ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium III oder IV mit extrapelvinen Metastasen aufweisen.
Unsere Arbeitsgruppe führte eine retrospektive Analyse zu den seltenen Granulosazelltumoren des Ovars durch, die aufgrund ihres anderen tumorbiologischen Verhaltens vom epithelialen Ovarialkarzinom abzugrenzen sind. Die Auswertung von 65 Patientinnen mit einem medianen Nachbeobachtungsintervall von 75 Monaten (Range, 6-315 Monaten) stellt die grösste Studie ihrer Art dar. Zwar zeigte sich analog anderer Untersuchungen die sehr gute Gesamtprognose, aber im Stadium III und IV zeigen Patientinnen mit Granulosazelltumoren ähnlich schlechte Überlebensraten wie Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.
Ein effektives Screening für das Ovarialkarzinom ist trotz breiter Verfügbarkeit von Sonographie und dem Tumormarker CA-125 bisher nicht möglich, da der positive Vorhersagewert bei unter 25% liegt.
Neuere Studien versuchen prädisponierende Faktoren zu identifizieren, wie die Untersuchung bestimmter Zytokine. Verschiedene Studien konnten nämlich zeigen, dass bei der Tumorogenese solider Malignome das Netzwerk der Il-1- Zytokine eine besondere Rolle spielt. Verschiedene Arbeitsgruppen fokussieren auf den Nachweis von Genpolymorphismen. Mit unseren Analysen konnten wir zeigen, dass ein Polymorphismus des Il-1RA Gens signifikant vermehrt bei Patientinnen mit Ovarial- aber auch Zervixkarzinom exprimiert ist. Hierzu untersuchten wir insgesamt 162 Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Ovarialkarzinom, 121 Frauen mit gutartigen gynäkologischen Erkrankungen (Kontrollgruppe) und 113 Frauen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom und als Vergleichgruppe

weitere 107 Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen. Insgesamt konnten 4 verschiedene Allele des Il-1RA nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit Zervix- oder Ovarialkarzinom und der jeweiligen Kontrollgruppe in der Expression des heterozygoten Allels 2 konnte beobachtet werden. Patientinnen, die das heterozygote Allel 2 des Il-1RA (Allel 1/2) aufweisen, hatten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. Unsere Ergebnisse legitimieren somit weitere grossangelegte epidemiologische Studien zum Stellenwert des Il-1RA bei gynäkologischen Malignomen. Eine multizentrische Studie mit insgesamt 5 weiteren Kliniken wurde bereits begonnen (Ethikvotum erteilt am 11. September 2003) um die erhobenen Ergebnisse an einem zweiten unabhängigen Kollektiv mit einer hohen Fallzahl nachuntersuchen zu können.

Verschiedene weitere klinische, histopathologische und experimentelle Prognosefaktoren werden aktuell von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht.
Neuere Studien berichten, dass der Nachweis von epithelialen Zellen im Knochenmark zusätzlich Informationen zur Tumorlast (Staging) und Prognose (Überleben) liefert. Andere Arbeitsgruppen untersuchen die Möglichkeit des Tumorzellnachweis im peripheren Blut von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. So konnten Marth et al zeigen, dass sich Tumorzellen in 21% im Knochenmark und in 12% im peripheren Blut von Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinom (n=90) detektiert werden konnten. Nahezu zwei Drittel der Patientinnen mit disseminierten Tumorzellnachweis wiesen in beiden Kompartimenten positive Resultate auf. Die Datenlage zum Nachweis epithelialer Zellen im peripheren Blut von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen ist aber insbesondere für das Ovarialkarzinom ungenügend. Aus diesem Grund hatten wir die bisher grösste prospektive Studie zu diesem Thema konzipiert. Insgesamt konnten wir 167 Frauen mit malignen gynäkologischen Tumoren in die Studie einschliessen. Hierbei wiesen 42 Patientinnen die Diagnose „Ovarialkarzinom“ auf. Bei 47 von 167 (28%) Patientinnen mit malignen gynäkologischen Tumoren und in 5 der 91 (6%) Patientinnen mit benignen Erkrankungen wurde ein „positiver Zellnachweis“ erbracht. Statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Zellnachweis und konventionellen Prognosefaktoren lagen nicht vor. Ausserdem zeigten sich weder beim Gesamtvergleich von Krebspatientinnen mit und ohne „positiven Zellnachweis“ noch in der Subgruppe Ovarialkarzinom Unterschiede im Gesamtüberleben. Nach unserer Studie liefert der Tumorzellnachweis im peripheren Blut von Patientinnen mit Ovarialkarzinom oder anderen gynäkologischen Malignomen keine additiven prognostischen Informationen.

Epitheliale Ovarialkarzinome werden meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da sie zu Beginn der Erkrankung symptomarm sind und effektive Früherkennungsmethoden fehlen.
Verschiedene Verfahren werden neben der gynäkologischen Palpationsuntersuchung zur Diagnostik des Ovarialkarzinoms eingesetzt.

Der Serummarker CA-125 ist bei ca. 80% aller epithelialen Ovarialkarzinome präoperativ erhöht. Das CA-125 kann aber auch bei nicht-malignen Erkrankungen, wie Endometriose, und bei Gesunden, erhöht sein. Daher untersuchen verschiedene Arbeitsgruppen den Einsatz weiterer Serummarker um die präoperative Unterscheidung von benignen und malignen Ovarialtumoren verbessern zu können. CASA (Cancer Associated Serum Antigen) gehört zur Gruppe der polymorphen epithelialen Muzine und wird insbesondere von epithelialen Tumoren, wie Ovarial- und Mammakarzinom, ins Serum sezerniert. Um den präoperativen Stellenwert dieser Tumormarker abzuklären, führten wir eine prospektive Studie durch, die insgesamt 159 Patientinnen mit unklaren Unterbauchtumoren einschliessen konnte, von denen

29 Patientinnen ein Ovarialkarzinom aufwiesen. Durch eine Kombination von CA-125- und CASA konnte nur die Spezifität von 79% (95% KI: 72-86%) auf 96% (95% KI: 93-99%) nicht jedoch die Sensitivität von 38% (95% KI: 20-56%) gesteigert werden. Nach den vorliegenden Daten kann eine zusätzliche Bestimmung von CASA ausserhalb von klinischen Studien nicht generell empfohlen werden.

Im klinischen Alltag konkurrieren häufig Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) miteinander und werden sowohl in der präoperativen Diagnostik als auch zum Therapiemonitoring eingesetzt. Die Tatsache, dass in etwa 50-80% eine Peritonealkarzinose ohne wesentlichen Aszites auftritt, erklärt die geringe Aussagefähigkeit der Sonographie in diesen Fällen. Auch in der Computertomographie, die im Allgemeinen eine minimale Tumorgrösse von 1 cm für die Detektion fordert, besitzt insgesamt nur eine unzureichende Detektionsrate bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose. Bisher wurden nur wenige Studien zum MRT beim Ovarialkarzinom durchgeführt, die meist retrospektiv erfolgten. Ausserdem wurden in diesen Studien häufig verschiedene Untersuchungsprotokolle unter Verwendung unterschiedlicher Kontrastmittel eingesetzt, was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert. Daher hatte unsere interdisziplinäre Arbeitsgruppe eine prospektive Studie zur Untersuchung der Treffsicherheit der MRT mit Godopentatdimenglumin bei der Vorhersage des Tumorbefalls bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom untersucht. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde hierbei der makroskopische Tumorbefall intraoperativ mit einer systematischen Tumordokumentation (IMO) festgehalten. Die Befundung der MRT erfolgte ohne Kenntnis des operativen Tumorbefallsmusters und ohne Angabe klinischer Befunde. Insgesamt konnten 80 Patientinnen untersucht werden. Hierbei zeigte die MRT eine hohe Treffsicherheit bei der Detektion, so lag die Sensitivität bei 77,8% (95%KI:58-91%) und die Spezifität bei 70% (95%KI:51-85%). Die Sensitivität für die Beschreibung eines möglichen Darmbefalls lag bei 80% (95%KI:64-91%) und die Spezifität bei 64,7% (95%KI:38-86%).

Die Operation des Ovarialkarzinoms stellt sowohl aus diagnostischer als auch therapeutischer Sicht die wichtigsten Massnahme im klinischen Management des primären Ovarialkarzinoms dar. Die klinische FIGO-Stadieneinteilung birgt einige Unschärfen und erfolgt intraoperativ und auf Basis histopathologischer Befunde. So liegt beispielsweise sowohl bei extrapelvinen Peritonealmetastasen grösser als 2cm als auch bei Lymphknotenfiliae ein Stadium IIIc vor, obwohl sich diese Tumorbefallmuster in der Prognose erheblich unterscheiden. Somit liefert eine detaillierte Beschreibung des Operationssitus wichtige prognostische Informationen. Darüber hinaus sind bestimmte Parameter, wie postoperativer Tumorrest und Aszitesvolumen, ohne Angabe im Operationsprotokoll nicht valide retrospektiv auswertbar. Eine detaillierte und systematische Dokumentation erleichtert zudem die Interpretation postoperativer bildmorphologischer Befunde. Aus diesem Grunde haben wir eine systematische Tumordokumentation für die Erfassung des Tumorbefalls (IMO) entwickelt. In einer Analyse an 128 Patientinnen mit primärem (n=60) und rezidiviertem (n=68) Ovarialkarzinom konnten wir den Tumorbefall prospektiv erfassen und die einfache Integrierbarkeit unseres Dokumentationssystems belegen.
Um eine optimale Tumorresektion zu erreichen, ist ein primär interdisziplinäres Vorgehen bei intraabdominaler multiviszeraler Metastasierung häufig notwendig.
Im Rahmen einer Analyse wurden von unserer Arbeitsgruppe die Operationsergebnisse aus 191 Operationen an 151 Patientinnen mit primärem und rezidiviertem Ovarialkarzinom ausgewertet. Hierbei konnten wir trotz der sehr häufigen Notwendigkeit zur Durchführung von multiviszeralen Operationstechniken, wie Dickdarmresektion und Deperitonealisierung, von einer insgesamt sehr geringen Morbidität und perioperativen Mortalität berichten.

Die systemische Chemotherapie stellt nach der Operation die zweite wichtige Säule im onkologischen Gesamtkonzept des Ovarialkarzinoms dar.
Das Ovarialkarzinom gilt allgemein als sehr chemotherapiesensibel mit hohen Ansprechraten. Die Platintherapie gilt als die wirksamste Therapie in der First-line Therapie des Ovarialkarzinoms . Die Wirksamkeit von Etoposid (Epipodophyllotoxin), einem Topoisomerase II-Inhibitor, wurde in verschiedenen Studien bei Patientinnen mit vortherapiertem Ovarialkarzinom nachgewiesen und zeigte Remissionsraten von 21-32%. Auch in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms wurden Komplett- und Gesamtremissionsraten von 50-75% in Phase-II-Studien erreicht. Daten zur Kombination Carboplatin/Etoposid beim Ovarialkarzinom lagen damals nur ungenügend vor. In einer randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurden daher die Machbarkeit und Verträglichkeit von Carboplatin (i.v.) in Kombination mit oralem Etoposid (Arm A) vs. Carboplatin/Cyclophosphamid i.v. (Arm B) als adjuvantes First-line-Konzept verglichen. Hierbei wurden insgesamt 38 Patientinnen mit primär operiertem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Insgesamt konnten 99 Therapiezyklen im Arm A und 96 Zyklen im Arm B ausgewertet werden. Beide Kombinationen konnten in dieser Studie ihre Verträglichkeit und Machbarkeit zeigen. Diese Kombination wurde als First-line Therapie des Ovarialkarzinoms nicht weiterverfolgt, sollte aber für die Rezidivtherapie bei Platin-Sensitivität in Studien weiter untersucht werden.

Die Kombinationstherapie Paclitaxel und Platin gilt auf Basis der Ergebnisse aus weiteren europäischen und amerikanischen Studien (GOG 111, European-Canadian Intergroup Trial, GOG 158, OVAR 5) als aktueller Standard in der primären adjuvanten Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.
Präklinische Daten beschreiben eine Verbesserung der zytostatischen Wirksamkeit an den Tumorzellen, in dem eine verlängerte Expositionsdauer zur Erhöhung der Zellabsterberate führt. Zusätzlich konnten anti-angiogenetische Effekte bei „low-dose“-Applikation von Paclitaxel demonstriert werden.
Diese Beobachtungen machen die sog. intervallverkürzte zytostatische Therapie im Sinne einer Dosisintensivierung wissenschaftlich besonders attraktiv.
Wir haben als erste Arbeitsgruppe eine Phase-I-Studie durchgeführt, in der Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin in einem wöchentlichen Regime in der First-line Situation von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht wurde.
Insgesamt wurden 219 Zyklen an 21 Patientinnen ausgewertet. Die Maximale Tolerable Dosis (MTD) liegt nach unserer Studie im Level AUC 2,5. Die Gesamttoxizität war aber sehr gering, so traten in nur 1% bzw. 2% der Zyklen eine Thrombozytopenie oder Leukozytopenie Grad IV auf. Eine anschliessend initiierte multizentrische Phase-II-Studie mit Paclitaxel (100mg/m²) + Carboplatin (AUC 2) ist vor kurzem abgeschlossen und konnte 130 Patientinnen rekrutieren.
Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten von ca. 75% der First-Line-Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin entwickeln etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und versterben an dieser Erkrankung. Die zytostatische Rezidivtherapie besitzt daher einen besonderen Stellenwert bezüglich der Tumorkontrolle und Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität.
Verschiedene Substanzen haben auf Basis multizentrischer Studien das Therapiespektrum für die Rezidivtherapie entscheidend vergrößern können.
Der Topoisomerase-I-Inhibitor Topotecan gehört zu den wirksamsten und bestuntersuchtesten Substanzen beim Ovarialkarzinomrezidiv.
Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen die Kombinierbarkeit von Topotecan mit anderen wirksamen Substanzen. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte daher in einer monozentrischen

Phase-I- und multizentrischen Phase-II-Studie die Kombination Topotecan + Gemcitabin (dFdC), einem Pyrimidin-Antimetabolit, und konnte die sichere Durchführbarkeit und viel versprechende Wirksamkeit aufzeigen. In die Phase-I-Studie wurden 23 Patientinnen mit Ovarialkarzinom eingeschlossen, die bereits mit Platin- und Paclitaxel vorbehandelt waren. Insgesamt wurden drei verschiedene Dosislevels untersucht. Topotecan wurde an den Tagen 1-5, und Gemcitabin jeweils an den Tagen 1 und 8 mit einem 21-tägigem Intervall appliziert. Thrombozytopenie und Leukopenie waren die hauptsächlichen DLT´s. Für die Phase- II-Studie wurde die Dosierung von 0,5mg/m² Topotecan kombiniert mit 800/600 mg/m² Gemcitabin/q21d ermittelt. An diese Dosisfindungsstudie schlossen wir die Phase-II-Studie an. Da die Thrombozytopenie in der Phase I-Studie ausnahmslos nur nach dem 1. Zyklus auftrat, war es in der Phase-II-Studie erlaubt die Dosis von Topotecan auf 0,75mg/m² zu erhöhen, wenn eine gute Verträglichkeit dokumentiert wurde. In diese Studie konnten wir weitere 21 Patientinnen rekrutieren. Wieder standen hämatologische Nebenwirkungen im Vordergrund, die jedoch meist ohne klinische Konsequenzen waren. Nur eine Patientin entwickelte eine CTC-Grad IV Leukopenie und drei eine Grad III/IV Anämie. Fünf Episoden von Thrombozytopenien Grad IV traten auf, jedoch ohne Blutungsproblematik. Besonders das nicht-hämatologische Toxizitätsprofil war gering ausgeprägt. Von 11 bildmorphologisch auswertbaren Patientinnen zeigten 3 Patientinnen eine CR, vier eine PR und zwei weitere eine SD. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten (95% KI 6,3–13,4 Monaten) und das mediane Gesamtüberleben bei 21,1 Monaten (95% KI: 14,8–22,1 Monaten). Als Konsequenz der Ergebnisse dieser Studien haben wir eine prospektive, multizentrische randomisierte Phase III-Studie initiiert, die von der Deutschen Krebsgesellschaft mit dem Gütesiegel A zertifiziert wurde.
In dieser Studie untersuchen wir die drei Therapieregime: Topotecan-Monotherapie (1,25 mg/m² i.v./d1-d5/q21d) vs. Topotecan (1,0mg/m² i.v./d1-d5) + Etoposid (50mg p.o. d6-d12/q21d) vs. Topotecan (0,5mg/m² i.v./d1-d5) + Gemcitabin (i.v./d1: 800mg/m² + d8: 600mg/m² /q21d). Mit dem Stand vom 27. März 2004 konnten wir bisher 458 Patientinnen aus 99 Zentren rekrutieren.
Klinische Studien stellen unbestritten die Grundlage von Therapieempfehlungen dar. Ausserdem konnten retrospektive Untersuchungen zeigen, dass Patientinnen, die ihre Krebsbehandlung im Rahmen einer Studie erhalten, deutlich bessere Therapieergebnisse aufzeigen als Patientinnen, die ausserhalb von kontrollierten Protokollen behandelt wurden. Daher ist es wichtig, die Gründe für eine Nichtbeteiligung an klinischen Studien zu identifizieren. Die verschiedenen Ursachen für eine Nicht-Teilnahme aus Sicht der Patienten sind mehrfach beschrieben worden. Zu den Gründen für eine Nicht-Teilnahme an klinischen Studien aus Sicht der Ärzte liegen jedoch nur ungenügende Daten vor, so dass die vorliegende Studie konzipiert wurde, die wir vor kurzem auf dem Deutschen Krebskongress (2004) präsentieren konnten. Im Zeitraum Mai bis November 2003 wurde an alle Gynäkologischen Abteilungen in Deutschland mit mindestens 45 Betten (n=238), die sich seit 1999 nicht an Studien der AGO-OVAR oder/und der NOGGO beteiligt hatten, ein Fragebogen zur Erfassung der Gründe für die Nicht-Teilnahme versendet. 85 Kliniken gaben an, sich nicht an klinischen Studien zu beteiligen. In der Rangliste der gewichteten Summen wurden als häufigste Gründe für eine Nicht-Teilnahme genannt: Fehlender Ressourcen für Dokumentation (84,7%), Fehlende Ressourcen für Aufklärung (82,4%) und zu hohe Kosten der Studientherapien (65,9%).
Infrastrukturelle Probleme scheinen für Kliniken in Deutschland die wichtigste Barriere für eine Teilnahme an klinischen Studien darzustellen. Diese Ergebnisse sollten als Argument für eine Strukturdiskussion der Fachgesellschaften mit Kassen und Politik dienen, mit dem Ziel die Infrastruktur und Finanzierung klinischer Studien in Deutschland zu verbessern. Weiter implizieren diese Daten die Notwendigkeit für eine Intensivierung der Weiter- und

Fortbildungsangebote zum flächendeckenden Aufbau von Know-how zur Durchführung klinischer Studien in der gynäkologischen Onkologie.

Der Selbstbeitrag, der Wunsch der Patientin alles zu versuchen und zu unternehmen, damit die Erkrankung nicht wieder auftritt bzw. sich nicht verschlechtert, ist seitens des Arztes unbedingt zu unterstützen.
In der Nachsorge werden daher auf Wunsch der Patientin unkonventionelle Krebstherapien (UKT) häufig thematisiert. Von der Patientin geforderte unkonventionelle Krebstherapien sollten nicht kategorisch abgelehnt werden. Unkonventionelle Krebstherapien können aber den Erfolg bestimmter gesicherter Therapien negativ beeinflussen.
Für den deutschsprachigen Raum existieren nur sehr wenige Untersuchungen zum Nutzungsverhalten zu UKT durch Krebspatienten. Nach unserer Studie aus der Nachsorgesprechstunde an 445 Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen werden am häufigsten Mistel-, Vitamin- und Selenpräparate verwendet. Frauen mit Ovarialkarzinom nahmen zu 20,5% (9/44) UKT in Anspruch. 80% aller Patientinnen begannen die Einnahme von UKT meist direkt nach dem Ende der konventionellen Primärtherapie. Bereits früh nach der Diagnose Krebs sollte daher der behandelnde Arzt aktiv das Gespräch zu UKT suchen und generell nach einer UKT-Verwendung und deren Nebenwirkungen fragen. Dies ist unbedingt notwendig um die Compliance bezüglich der gesicherten „konventionellen“ Therapien nicht zu gefährden und eine kritische (wissenschaftliche) Auseinandersetzung zu ermöglichen.
In der Regel basieren Zukunftsprognosen auf Befragungen von Experten. Die Sicht der Patientin kann aber zusätzlich wichtige Informationen über die Erwartungshaltung liefern und Defizite im gegenwärtigen Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms erkennen lassen. Daher konzipierten wir eine Umfrage an 100 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die wir mittels freier Interviews vornehmlich in der Nachsorgesprechstunde durchführten.
Was soll in der Behandlung von Frauen mit Eierstockkrebs im Jahr 2010 im Vergleich zu heute besser werden?
Hier standen nicht technische Aspekte, sondern die Arzt-Patienten-Beziehung im Vordergrund. Jede 5. Patientin in der vorliegenden Studie sprach gezielt die Arzt-Patienten-Kommunikation an. 35% aller Patientinnen wünschten sich für die Zukunft mehr Zeit für Aufklärung und Gespräche mit dem Arzt. Dies unterstreicht den Trend der letzten Jahre, dass Patientinnen mit Malignomen mehr Aufklärung, Information und Einfluss auf die Therapieentscheidung wünschen. Die politische Diskussion zur Gestaltung unseres Gesundheitswesens haben die Erwartungen der Patientinnen und die qualitativen Anforderungen an ein multimodales Management beim Ovarialkarzinom viel stärker als bisher zu berücksichtigen.

5 Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AOCTG	Advanced Ovarian Cancer Trialists Group
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CR	Complete Response
DFS	Disease Free Survival
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DLT	Dosislimitierende Toxizitäten
FDA	Food Drug Adminsitration
CAP	Cyclophosphamid, Adriamycin, Cisplatin
CASA	Cancer Associated Serum Antigen
CTC	Common Toxicity Criteria
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d´Obstétrique
GCIG	Gynaecological Cancer Intergroup
GINECO	Groupe Investigation Nationale Etude Cancer Ovaire
GCP	Good Clinical Practice
GOG	Gynecologic Oncology Group
hMG	human Menopausal Gonadotrophin
HR	Hazard Ratio
ICON	International Collaborative Ovarian Neoplasm Group
IMO	Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms
ITT	Intention To Treat- Analysis
MITO	Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer
MTD	Maximal tolerable Dosis
NC	No Change
NED	No Evidence of Disease
NOGGO	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
NSGO	Nordic Society Gynecological Oncology
OCA	Ovarialkarzinom assoziiertes Antigen
OAS	Overall Survival
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFS	Progression Free Survival
RFS	Recurrence Free Survival
PR	Partial Response
SD	Stable Disease
SCOTROC	Scottish Gynaecological Cancer Trials Group
SWOG	Southwest Oncology Group
TTP	Time to Progression
UKT	Unkonventionelle Krebstherapien
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

6 Literaturverzeichnis

[ACOG`02] ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. Gynecol Oncol 2002;87:237-239.
[Adam´90] Adam R, Schmidt C, Di Paolo M, Tulusan AH. Long-term follow-up of patients with borderline tumors of the ovaries Gynakol Rundsch. 1990;30 Suppl 1:48-50.
[AOCTG´00] Advanced Ovarian Cancer Trialists Group Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001418.
[AJCC`97] Ovary. In: American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997;201-206.
[Ak`00] Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. J Cancer Res Clin Oncol. 2000 Oct;126(10):560-574.
[Akahira`01] Akahira JI, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H, Shiromizu K, Kuzuya K, Kamura T, Kikuchi Y, Kodama S, Yamamoto K, Sato S. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. Gynecol Oncol 2001;81:398-403.
[Alberts`02] Alberts DS, Markman M, Armstrong D, Rothenberg ML, Muggia F, Howell SB. Intraperitoneal therapy for stage III ovarian cancer: a therapy whose time has come! J Clin Oncol. 2002 Oct 1;20(19):3944-3946.
[Alexander`99] Alexander C, Villena-Heinsen CE, Schaefer A, Toth L, Schmidt W, Kirsch CM. Monoclonal antibody MAb-170 for immunoscintigraphic detection of ovarian tumors. Am J Obstet Gynecol. 1999 Sep;181(3):513-517.
[Ali-Fehmi`03] Ali-Fehmi R, Che M, Khalifeh I, Malone JM, Morris R, Lawrence WD, Munkarah AR. The effect of cyclooxygenase-2 expression on tumor vascularity in advanced stage ovarian serous carcinoma. Cancer. 2003 Oct 1;98(7):1423-1429.
[Allen`99] Allen DG, Coulter J. Survival of patients with epithelial ovarian cancer and the effect of lymphadenectomy in those with stage 3 disease. Aust NZ J Obstet Gynecol 1999;39:420-424.
[Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland`02] Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2002.
[Armstrong`02] Armstrong DK, Bundy N, Baergen R et al Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC). A Gynecologic Ongology Group trial (GOG 172). 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 803.
[Aunoble`00] Aunoble B, Sanches R, Didier E, Bignon YJ. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review). Int J Oncol. 2000 Mar;16(3):567-576.
[Avarez`87] Avarez LD, To A, Boots LR et al CA 125 as a serum marker for poor prognosis in ovarian malignancies. Gynecol Oncol 1987;26:284-289.
[Baiocchi`98] Baiocchi G, Grosso G and Di Re E, Systematic pelvic and peraortic lymphadenectomy at second look laparotomy for ovarian cancer. Gynecologic Oncology 1998;69:151–156.
[Banks`97] Banks E, Beral V, and Reeves G. The epidemiology of epithelial ovarian cancer: a review. Int J Gynecol Cancer 1997;7:425-438.
[Barzen`92] Barzen G, Friedmann W, Richter W, Schonegg W, Riess H, Eichstadt H, Lichtenegger W, Felix R. Stellenwert der Radioimmunszintigraphie in der Diagnostik und

Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms im Vergleich zur Computertomographie und "Second Look"-Operation. Nuklearmedizin. 1992;31:16-23.
[Bast`83] Bast RCT, Klug TL, St John E et al A randomioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of ovarian cancer. N Engl J Med 1983;309:883-887.
[Bell`90] Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion. A report of 21 cases. Hum Pathol 1990;21:397-403.
[Belotti´96] Belotti D, Vergani V, Drudis T, et al The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. Clin Cancer Res 1996;2:1843-1849.
[Benedetti-Panici`99] Benedetti-Panici P, Landoni F, Scarabelli C, Winter R, Maggioni A, Ackermann S, Favalli G, Monaghan JM, Grassi R, Greggi S, Amoroso M, Giannarelli D, Torri V, Mangioni C, Hacker N. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy (SAPL) vs resection of any bulky nodes (RBN) only for optimally debulked advanced ovarian cancer (AOC). Preliminary report from an international randomized trial Seventh Biennal Meeting of the International Gynecologic Cancer Society September 26–30, Rome, Italy. Int J Gynecol Cancer 1999;9(Suppl 1):A 132.
[Berchuk`94] Berchuk A, Kohler MF, Hopkins MP et al Overexpression of p53 is not a feature of benign and early-stage borderline epithelial ovarian tumors. Gynecol. Oncol 1994;52:232.
[Berek`99] Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, Brady MF, et al Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Annals of Oncology 1999;10(Suppl. 1):87–92.
[Berek`01] Berek J, Ehlen T, Gordon A , et al Interim Analysis of a Double Blind Study of Ovarex mAb B43.13 (OV) Versus Placebo (PBO) in Patients with Ovarian Cancer Proc Am Soc Clin Oncol 2001;Abstr. 837.
[Berek`03] Berek JS, Schultes BC, Nicodemus CF. Biologic and immunologic therapies for ovarian cancer. J Clin Oncol 2003;21(Suppl 10):168-174.
[Bidwell´99] Bidwell J, Keen L, Gallagher G et al Cytokine gene polymorphism in human disease: On-line databases. Genes Immunity 1999;1:3-19.
[Björholm´80] Björkholm E. Granulosa cell tumor: A comparison of survival in patients and matched controls. Am J Obstet Gynecol. 1980;138:329-331.
[Blümke`95] Blümke S. Pathologie. Berlin, New York, Walter de Gruyter-Verlag. 1995;743-748.
[Bolanos´03] Bolanos M, Borrega P, Gonzalez-Beca R. Weekly paclitaxel/carboplatinum (P/CAR) as first-line-chmotherapy in late relapses (LR) of epithelial ovarian cancer (OC). Preliminary results. ASC0 2003, Abstract 870.
[Bolis`95] Bolis G, Colombo N, Pecorelli S et al Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G. Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Ann Oncol. 1995;6(9):887-893.
[Bonnefoi`99] Bonnefoi H, A`Hern RP, Fisher C, Macfarlane, Barton D, Blake P, Shepherd JH, Gore ME. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. J of Clin Oncol. 1999;Issue 3(17):767.
[Bookman`03-1] Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer. Carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. Int J Gynecol Cancer 2003 Nov-Dec;13(6):735-40.
[Bookman`03-2] Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 2003 Jan 15;21(2):283-90.
[Booth`85] Booth M, Beral V. The epidemiology of ovarian cancer in Ovarian Cancer, Hudson CN ed. Oxford University Press, New York 1985;22-44.

[Booth`89] Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case control study. Brit. J. Cancer 1989;(60):592-598.
[Boyd`97] Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: Molecular genetics and clinical implications (Review). Gynecol Oncol 1997;64:196-206.
[Boyd`01] Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. In: Rubin S, Sutton G, eds. Ovarian Cancer. Philadelphia: Lippincott, Willliams &Wilkins 2001;3-17.
[Braun`01] Braun S, Schindlbeck C, Hepp F, Janni W, Kentenich C, Riethmüller G, Pantel K. Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionelly restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. Journal of Clinical Oncology 2001 Jan 15;19(2):368-375.
[Bridgewater`99] Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, Gore ME, McGuire WP, Hoskins WJ. Comparison of Standard and CA-125 Response Criteria in Patients With Epithelial Ovarian Cancer Treated With Platinum or Paclitaxel. Journal of Clinical Oncology 1999;17:501-508.
[Bristow`02] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta–analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248-1259.
[Bruchim`01] Bruchim I, Altaras M, Fishman A. Age Contrasts in Clinical Characteristics and Pattern of Care in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 2001;86:27–278.
[Brun`00] Brun JL, Bouzigon E, Saurel J, Chene G, Briex M, Brun G, Hocke C. Prognostic factors for survival of ovarian epithelial cancers: apropos of 287 cases. Gynecol Obstet Fertil 2000;28(3):223-31.
[Brun`00] Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hockè C. Long-Term Results and Prognostic Factors in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 2000;78:21-27.
[Burger`94] Burger RA, Grosen EA, Ioli GR, Van Eden ME, Brightbill HD, Gatanaga M, DiSaia PJ, Granger GA, Gatanaga T. Host-tumor interaction in ovarian cancer. Spontaneous release of tumor necrosis factor and interleukin-1 inhibitors by purified cell populations from human ovarian carcinoma in vitro. Gynecol Oncol 1994;55:294-303.
[Burghardt`86] Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1986;155:315–319.
[Burghardt`91] Burghardt E, Girardi F, Lahousen M. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. Gynecologic Oncology 1991;40:103–106.
[Burke`96] Burke F, Relf M, Negus R, Balkwill F. A cytokine profile of normal and malignant ovary. Cytokine 1996;8:578-85.
[Buy´88] Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, Sciot C, Malbec L, Vadrot D, Paniel BJ, Decroix Y. `88] Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, Sciot C, Malbec L, Vadrot D, Paniel BJ, Decroix Y. Peritoneal implants from ovarian tumors: CT findings. Radiology 1988;169:691-694.
[Cantu´01] Cantu MG, Buda A,Parma G et al Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamid, doxorubicin and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. J Clin Oncol 2001;19:3312-22
[Carnino`97] Carnino F, Fuda GC, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF. Significance of Lymph Node Sampling in Epithelial Carcinoma of the Ovary. Gynecol Oncol 1997;65:467-472.
[Cass`01] Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. Gynecol Oncol 2001;80:56-61.

[Cassileth´84][Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB, Bodenheimer BJ. Contemporary orthodox methods in cancer medicine. Ann Intern Med. 1984;101 105-112.
[Castrilli`97] Castrilli G, Tatone A. IL-1alfa promote growth of neoplastic human cervical cells Br. J Cancer 1997;75(6):855-859.
[Chambers`98] Chambers S, Ivins M, Carcangiu M. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent poor prognostic factor for survival in advanced stage epithelial ovarian cancer patients. Int J. Cancer (Pred. Oncol.) 1998;79:449-454.
[Chekerov´02]Chekerov R, Sehouli J, Könsgen D, Dietrich A, Klaman I, Petschke B, Hoffmann U, Lichtenegger W, Rosenthal A, Dahl E. Expression of DNA topoisomerase II alpha in human ovarian cancer. Journal of Clinical Research and Clinical Oncology 2002;128(Suppl) Abstract #P:584.
[Chen`87] Chen SS. Survival of ovrian carcinoma with or without lymph node metastasis. Gynecol Oncol 1987 Jul;27(3):368-372.
[Chen`92] Chen Y, Wu PC, Lang JH, Ge WJ, Hartge P, Brinton LA. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. Int J Epidemiol. 1992;21:23-29.
[Chi`01] Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2001 Sep;82(3):532-7.
[Chi`99] Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The Ability of Preoperative Cerum CA-125 to Predict Optimal Primary Tumor Cytoreduction in Stage III Epithelial Ovarian Carcinoma. Gynecologic Oncology 2000;77:227-231.
[Chi`01] Chi D, Liao J, Leon L, Venkatraman E, Hensley M, Bhaskaran D, Hoskins W. Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. Gynecologic Oncology 2110;82:532-537.
[Chiaffarino`01] Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Conti E, Montella M et La Vecchia C. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. Annals of Oncology 2001;12:337-341.
[Ciaravino`03] Ciaravino et al A study of tolerance and outcome of thalidomide in patients with epithelial ovarian and peritoneal ASCO 2003;Abstract 1859.
[Clark`01] Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. Br J Cancer 2001 Sep 28;85(7):944-952.
[Clement`95] Clement M, Bischof P, Gruffat C, Ricolleau G, Auvray E, Quillien V, Pacheco C, Torres M, Ferdeghini M.Clinical validation of the new ELSA-CA 125 II assay: report of a European multicentre evaluation. Int J Cancer 1995 Jan 17;60(2):199-203.
[Clinton`97] Clinton GM, Hua W. Estrogen action in human ovarian cancer. Critical Reviews in Oncology/ Hematology 1997;25:1-9.
[Cobleigh`99] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breastcancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17:2639–2648.
[Cohen´94] Cohen CJ, Jennings TS. Screening for ovarian cancer: the role of noninvasive imaging techniques. Am J Obstet Gynecol. 1994 Apr;170(4):1088-94.
[Cole´99] Cole JL, Rinaldi DA, Lormand NA. Phase I trial of topotecan and gemcitabine for patients with previously treated, advanced non-small cell cancer. Proceed. ASCO 1999;18 Abstract 1930.
[Colombo`00] Colombo N. On behalf of the ICON Collaborators. Randomised trial of Paclitaxel (PTX) and Carboplatin versus a control arm of Carboplatin or CAP (Cyclophosphamide, Doxorubicin & Cisplatin). The third International Collaborative Ovarian Neoplasm Study Group (ICON3). 36th ASCO Annual Meeting. American Society of Clinical Oncology 2000;*1500.

[Columbo´93] Columbo N, Pitelli MR, Parma F. Cisplatin (P) dose intensità in advanced ovarian cancer)AOC): a randomized study of conventional does (DC) vs dose-intense (DI) cisplatin monochemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:255.
[Conte´96] Conte PF, Bruzzone M, Carnino F, Gadducci A, Algeri R, Bellini A, Boccardo F, Brunetti I, Catsafados E, Chiara S, Foglia G, Gallo L, Iskra L, Mammoliti S, Parodi G, Ragni N, Rosso R, Rugiati S, Rubagotti A. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. J Clin Oncol. 1996 Feb;14(2):351-6.
[Cooper`02] Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2002;100:59–64.
[Corps`97] HM, Corps AN, Evans AL, Clark DE, Charnock-Jones DS, Smith SK. Lab Expression and localization of the vascular endothelial growth factor family in ovarian epithelial tumors. Invest. 1997 Dec;77(6):607-14.
[Covens`02] Covens A, Carey M, Bryson P, Verma S, Kee Fung M, Johnston M. Systematic Review of First-Line Chemotherapy for Newly Diagnosed Postoperative Patients with Stage II, III, or IV Epithelial Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 2002;85:71-80.
[Cramer`83] Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer. Am J Obstst Gynecol 1983;147:1-6.
[Cramer`89] Cramer DW. Lactase persistence and milk consumption as determinants of ovarian cancer risk. Am J Epidemiol. 1989 Nov;130(5):904-10.
[Cramer`99] Cramer DW, Liberman RF, Titus-Ernstoff L et al Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. Int J Cancer 1999;81:351-6.
[Creasman`98] Creasman W, Shepherd J, Sideri M, Benedet J. Carcinoma of the ovary. J Epidemiol Biostatistics 1998;3:75-102.
[Cure ´01] Cure H, Bay JO, Plagne R, Chollet P et al High-dose chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. Bull Cancer 2001 Sep;88(9):842-851. Review.
[Curtin´97] Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat R, Hoskins WJ. Stage IV Ovarian Cancer: Impact of Surgical Debulking. Gynecologic Oncology 1997;64:9-12.
[Cutler`75] Cutler SJ, Young JL eds. Thierd National Cancer Survey: Incidence data, Natl Cancer Inst Monogr no.41, DHEW publication (NIH) 1975;75-787. U.S. government printing office.
[Dabrow´99] Dabrow MB, Gilman PB, Meyer TJ. Combined therapy with topotecan and gemcitabine in patients with inoperable or metastatic NSCLC. Proceed. ASCO 1999;18 Abstract 1930.
[De Priest`94] De Priest, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, Shenson D, Kryscio R, Hunter JE, Andrews SJ. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. Gynecol Oncol 1994;55:174-178.
[De Rosa`95] De Rosa V, di Mangoni S, Brunetti A, Caraco C, Graziano R, Gallo MS, Maffeo A. Computed tomography and second-look surgery in ovarian cancer patients. Correlation, actual role and limitations of CT scan. Eur J Gynecol Oncol 1995;16:123-129.
[Degner´95] Degner LF, Kristjanson LJ, Bowman D, et al Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. JAMA 1997 May 14;277(18):1485-92.
[Dembo`90] Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 1990 Feb;75(2):263-73.
[Denis´97] Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, Ruud E, Truchaud A, Lustenberger P. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. Int J Cancer 1997 Oct 21;74(5):540-544.

[Denkert`02] Denkert C, Kobel M, Pest S et al Expression of cyclooxygenase 2 is an independent prognostic factor in human ovarian carcinoma. Am J Pathol. 2002 Mar;160(3):893-903.
[Denkert`03] Denkert C, Furstenberg A, Daniel PT, Koch I, Kobel M, Weichert W, Siegert A, Hauptmann S. Induction of G0/G1 cell cycle arrest in ovarian carcinoma cells by the anti-inflammatory drug NS-398, but not by COX-2-specific RNA interference. Oncogene. 2003 Nov 27;22(54):8653-61.
[Denkert`04] Denkert C, Weichert W, Pest S, Koch I, Licht D, Kobel M, Reles A, Sehouli J, Dietel M, Hauptmann S. Overexpression of the Embryonic-Lethal Abnormal Vision-like Protein HuR in Ovarian Carcinoma Is a Prognostic Factor and Is Associated with Increased Cyclooxygenase 2 Expression. Cancer Res 2004;64:189-195.
[Dent´03] Dent J, Hall GD, Wilkinson N et al Cytogenic alterations in ovarian clear cell carcinoma detect by comparative genomic hybridization. Br. J. Cancer 2003;88(10):1578-1583.
[Detmar´00] Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH. How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality-of-life issues. J Clin Oncol. 2000;15(18):3295-3301.
[Detmar´01] Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. The patient-physician relationship. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: an observational study. JAMA. 2001;14;285(10):1351-1357.
[Di Re`89] Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, Di Re E. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. Clinical Obstetrics and Gynecology 1989;3:131-142.
[Di Re`96] Di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Gross G et al Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: Prognostic significance of node metastasis. Gynecol Oncol 1996 Sep;62(3):360-365.
[Diel`99] Diel IJ. Metaanalyse zur prognostischen Bedeutung des Tumorzellnachweises im Knochenmark oder. Auf der Suche nach dem unabhängigen Prognosefaktor. Strahlenther.Onkol. 1999;175:44-46.
[Dietel`00-1] Dietel M, Hauptmann S. Serous tumors of low malignant potential of the ovary. 1. Diagnostic pathology. Virchows Arch. 2000;436:403-412.
[Dietel`00-2] Dietel M, Hauptmann S. Die neue WHO-Klassifikation der Ovarialtumoren:Darstellung und Kommentar Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2000;04:177-181.
[Dinarello`91] Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. Immunol. To-day 1991;12:404–410.
[DiSaia`02] DiSaia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer. Clinical Gynecologic Oncology Mosby 2002;6th Eds:289-350.
[DiSaia`03] DiSaia PJ, Bloss JD. New strategies. Treatment of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2003 Aug;90(2 Pt 2):24-32.
[DiSilvestro`97] DiSilvestro P, Peipert JF, Hogan JW, Granai CO. Prognostic value of clinical variables in ovarian cancer. J Clin Epidemiol 1997 May;50(5):501-505.
[Dittrich`03] Dittrich Ch, Sevelda P, Salzer H, Obermair A, Speiser P, Breitenecker G, Schemper M, Kaider A. Austrian Ovarian Cancer Study Group.Lack of impact of platinum dose intensity on the outcome of ovarian cancer patients. 10-year results of a prospective randomised phase III study comparing carboplatin-cisplatin with cyclophosphamide-cisplatin. Eur J Cancer 2003 May;39(8):1129-1140.
[Dittrich`96] Dittrich C. Die medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms. Wien-Med-Wochenschr. 1996;146:23-33.

[Dixon`01] Dixon DA, Tolley ND, King PH, Nabors LB, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Altered expression of the mRNA stability factor HuR promotes cyclooxygenase-2 expression in colon cancer cells. J Clin Invest. 2001 Dec;108(11):1657-65.
[DKG`02] Dt. Krebsgesellschaft. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. Maligne Ovarialtumoren 2002;3. Auflage.
[Doll`80] Doll R, Gray R, Hafner B, Peto R. Mortality in relation to smoking: 22 years´observations on female British doctors. Brit Med J. 1980;280(6219):967-971.
[Dottino´87] Dottino PR, Goodman HM, Kredentser D et al Clinical trial of etoposide and cisplatin as salvage therapy in advanced ovarian carcinoma.Gynecol Oncol 1987;27:350-356.
[Dörffler`94] Dörffler P, Caffier H. Clinical value of CASA versus CA 125 in ovarian cancer. In: Curr Tumor Diagnosis: Applications, clinical relevance, research, trends, cancer of the lung-state and trends in diagnosis and therapy. Klapdor R (ed), Zuckerschwerdt Verlag München, 1994.
[Duntan`03] Duntan et al Phase II study of weekly paclitaxel and weekly carboplatinum in recurrent platinum sensitive ovarian cancer. ASCO 2003;Abstract 1876.
[du Bois`97] du Bois A, Lück HJ, Meier W, Möbus V, Costa S, Richter B, Bauknecht T, Warm M, Schroeder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C. Carboplatin Plus Paclitaxel as First-Line Chemotherapy in Previously Untreated Advanced Ovarian Cancer. Seminars in Oncology 1997;24(Suppl 11):28-33.
[du Bois`99] du Bois A, Lück HJ, Bauknecht T, Meier W, Richter B, Kuhn W, Quaas J, Pfisterer J. First-Line Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Carboplatin for Advanced Ovarian Cancer: A Phase I/II Study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology 1999;17(Issue 1):46-51.
[du Bois`00] du Bois A, Lück HJ, Bauknecht Th, Pfisterer J, Meier W. 2nd-line Chemotherapie nach Platin- oder Platin-Paclitaxel-haltiger Primärtherapie beim Ovarialkarzinom: eine systematische Übersicht der publizierten Daten bis 1998. Geburtsh Frauenheilkd 2000;60:41–58.
[du Bois`01] du Bois A., Weber B., Pfisterer J. Epirubicin/Paclitaxel/Carboplatin (TEC) Vs. Paclitaxel/Carboplatin (TC) in First-Line Treatment of Ovarian Cancer FIGO Stages IIb ? IV. Interim Results of an AGO?GINECO Intergroup Phase III Trial Meeting. ASCO Annual Meeting 2001;Abstract 805.
[du Bois`03-1] du Bois A, Pfisterer J, Meier W, Wagner U. Improving first-line therapy of advanced ovarian cancer - the AGO Ovarian Cancer Study Group perspective. Int J Gynecol Cancer. 2003 Nov-Dec;(13 Suppl)2:169-171.
[du Bois`03-2] du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S et al A randomized clinical trial of cisplatin / paclitaxel versus carboplatin / paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320–1329.
[Edmondson`01] Edmondson RJ, Monaghan JM. The epidemiology of ovarian cancer. Int J Gynaecol Cancer 2001;11(6):423-429.
[Eiermann´91]Eiermann W, Achterrath W, Lenaz L, Hepp H. Carboplatin/etoposide as first-line chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: a pilot study. Cancer Chemother Pharmacol (1991);27:389-393.
[Eisenhauer`99] Eisenhauer EA, Gore M, Neijt JP. Ovarian cancer: should we be managing patients with good and bad prognostic factors in the same manner? Ann Oncol 1999;10(Suppl 1):9-15.
[Eisenkop`93] Eisenkop SM, Nalick RH, Wang HJ, Teng NN. Peritoneal implant elimination during cytoreductive surgery for ovarian cancer: impact on survival Gynecol Oncol 1993 Nov;51(2):224-9.

[Eisenkop`98] Eisenkop SM, M.D. Friedman RL, Wang HJ, M.P.H.. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: A prospective study. Gynecologic Oncology 1998;69:103-108.
[Eisenkop`00] Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2000;88:144-153.
[Eisenkop`01-1] Eisenkop SM, Spirtos NM. The clinical Signifikance of Occult Macroscopically Positive Retroperitoneal Nodes in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 2001;82:143-149.
[Eisenkop'01-2] Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures Required to Accomplish Complete Cytoreduction of Ovarian Cancer: Is there a Correlation with Biological Aggressiveness and Survival? Gynecologic Oncology 2001;82:435-441.
[Elbendare`95] Elbendare AA, Berchuk A, Bast RC. Biology of epithelial ovarian cancer. In: Lawton FG, Neijt JP, Swenerton KD. Epithelial cancer of the ovary. BMJ Publishing Group London 1995;20-25.
[El-Omar`00] El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS, Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000;23:404(6776):398-402.
[Enomoto`03] Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M, Sugita N et al Is Clear Cell Carcinoma and Mucinous Carcinoma of the Ovary Sensitive to Combination Chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin? 39th ASCO Annual Meeting 2003;Abstract 1797.
[Evans`80] Evans AT, Gaffey TA, MGD, AJF. Clinicopathological review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. Obstet Gynecol 1980;55:231-8.
[Fajac`95] Fajac A, Benard J, Lhomme K. C-erB2gene amplification and protein expression in ovarian epithelial tumors: evaluation of their respective prognostic significance by multivariate analysis. Int J Cancer (Pred Oncol.) 1995;65:146-151.
[Fathalla`71] Fathalla MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia? Lancet 1971;2(7716):163.
[Faw´77] Faw C, Ballentine R, Ballentine L, Van Eys J. Unproved cancer remedies - A survey of use in pediatric outpatients. JAMA. 1977;238:1536-1538.
[Feeley`01] Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. Histopathology 2001 Feb;38(2):87-95.
[Feldman´75] Feldman GB. Lymphatic obstruction in carcinomatous ascites. Cancer Res. 1975 Feb;35(2):325-32.
[Ferrandina`02] Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni GF, Fagotti A, Fanfani F, Legge F, Maggiano N, Gessi M, Mancuso S, Ranelletti FO, Scambia G. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is associated with chemotherapy resistance and outcome in ovarian cancer patients. Ann Oncol. 2002 Aug;13(8):1205-11.
[Fiedman`97] Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look Laparotomy for Ovarian Cancr Provides Reliable Prognostic Information and Improves Survival Gynecologic Oncology 1997;67:88-94.
[Fogel´03] Fogel M, Gutwein P, Mechtersheimer S, Riedle S, Stoeck A, Smirnov A, Edler L, Ben-Arie A, Huszar M, Altevogt P. L1 expression as a predictor of progression and survival in patients with uterine and ovarian carcinomas. Lancet. 2003 Sep 13;362(9387):869-875.
[Folk`95] Folk JJ, Botsford M, Musa AG. Monitoring cancer antigen 125 levels in induction chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma and predicting outcome of second-look procedure. Gynecol Oncol 1995;57:178-182.

[Forman`98] Forman D, Graham DY. Review article: impact of Helicobacter pylori on society-role for a strategy of 'search and eradicate. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Feb;19(Suppl 1):17.
[Lambrechts`98] Lambrechts AC, van 't Veer LJ, Rodenhuis S. The detection of minimal numbers of contaminating epithelial tumor cells in blood or bone marrow: use, limitations and future of RNA-based methods. Ann Oncol. 1998 Dec;9(12):1269-76.
[Forstner`99] Forstner R, Graf A. Diagnostic imaging in staging of gynecologic carcinomas. Radiologe 1999;39:610-618.
[Fox`89] Fox H. The concept of borderline malignancy in ovarian tumors: A reappraisal Curr Top Pathol 1989;78:111-134.
[Franceschi`91] Franceschi S, La Veccia C, Booth M, Tzonou A, Negri E, Parazzini F et al Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. Int J Cancer 1991;49:57-60.
[Franceschi`94] Franceschi S, La Vecchia C, Negri E et al Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. Hum Reprod 1994;9:1673-1675.
[Frank`98] Frank TS, Manley SA, Olopade OI et al Sequence analysis of BRCA 1 and BRCA 2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. J Clin Oncol 1998;16:2417-2425.
[Frickhofen´00] Frickhofen D, Bunjes R, Kreienberg et al Final results of the german multicenter phase II-trial of high-dose chemotherapy with stem cell support in advanced ovarian cancer. 36th ASCO Annual Meeting. American Society of Clinical Oncology 2000;*1523. ASCO 2003;Abstract *1798.
[Friedländer`81] Friedländer ML, Quinn MA, Fortune D et al The relationship of steroid receptor expression to nuclear DNA distribution and clinicopathological characteristics in epzthelial ovarian tumors. Hum Pathol 1981;12:886.
[Friedman`97]Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second–look laparotomy for ovarian cancer provides reliabla prognostic information and improves survival Gynecol Oncol 1997 Oct;67(1):88-94.
[Fujiwaki`99] Fujiwaki R, Hata T, Miyazaki K, Kawamura T and Inada K. Elevation of serum interleukin-1 receptor antagonist levels in women with gynaecological cancers. Br J Obstet Gynaecol 1997;104(12):1407-1408.
[Fuks`89] Fuks Z, Newmann CE, Ford C, Jordan JH. Patterns of spread of ovarian carcinoma: relation to therapeutic stratgies. Ovarian Cancer. 1989;39-51.
[Gabriel`00] Gabriel M, Obrebowska A, Spaczynski M. Bone marrow involvement in ovarian cancer determined by immunohistochemical methods. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. 2000;40(3-4):140-144.
[Gadducci`98]Gadducci A, Ferdeghini M, Castellani C, Annicchiarico C, Prontera C, Facchini V, Bianchi R, Genazzani AR. Serum macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) levels in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1998 Jul;70(1):111-114.
[Ganem´98] Ganem G, Gladieff L, Guastalla JP. Sequential topotecan ans etoposid in pretreated ovarian cancer: a GINECO phase II study. Proceedings of ASCO 1998;*1371.
[Garg`98] Garg P, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta analysis. Obstet Gynecol 1998;92:472-479.
[Garland´95] Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, Colditz GA, Spate VL, Baskett CK, Rosner B, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ.Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. J Natl Cancer Inst. 1995 Apr 5;87(7):497-505.
[Garrisin`89] Garrisin RN, Kaelin L, Galloway RH, Heuser LS. Malignant ascites: Clinical and experimental observations. Ann. Surg. June1989;203(6):644-649.

[Gastl`93] Gastl G, Plante M, Finstad C, Wong G, Federici MG, Bander NH, Rubin SC. High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. Br. J. Haematol.1993;83:433-441.
[Geisler`76] Geisler HE, Minor JR, Eastlund ME. The treatment of advanced ovarian carcinoma with high dose, intravenous cyclophosphamide. Gynecol Oncol. 1976 Mar;4(1):43-52.
[Geisler`96-1] Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM, Wiemann MC, Geisler HE. Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. J Reprod Med 1996;41:140-142.
[Geisler`96-2] Geisler JP, Wiemann MC, Miller GA et al Estrogen and progesterone receptor status as prognostic indicator in patients with optimally cytoreduced stage IIIc serous cystadenocarcinomaof the ovary. Gynecol. Oncol. 1996;60:424-427.
[Gertig´00] Gertig DM, Hunter DJ, Cramer DW, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hankinson SE.Prospective study of talc use and ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2000 Feb 2;92(3):249-252.
[Gibbs´00] Gibbs D, M Pyle M Allen et al: A phase I dose-finding study of carboplatin (C), paclitaxel (P) and liposomal doxorubicin (LD) in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC). Proc Am Soc Clin Oncol 2000, 19: 1539
[GOG `03] The GynecologicOncology Group Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the GynecologicOncology Group.J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21(2):283-290.
[Gore´96] Gore ME, Mainwaring PN, Macfarlane V. A randomized study of high versus standard dose Carboplatin in patients (pts) with advanced ovarian cancer (EOC). Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:284.
[Gotlieb`92] Gotlieb WH, Abrams JS, Watson JM, Velu TJ, Berek JS, Martinez-Maza-O. Presence of interleukin 10 (IL-10) in the ascites of patients with ovarian and other intra-abdominal cancers. Cytokine. 1992;4:385-390.
[Greggi´01] Greggi S, Salerno MG, D'Agostino G, Ferrandina G, Lorusso D, Manzione L, Mancuso S, Scambia G. Topotecan and gemcitabine in platinum/Paclitaxel-resistant ovarian cancer. Oncology. 2001;60(1):19-23.
[Green`97] Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, Ward B. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women`s Health Study Group. Int J. Cancer 1997;71:948-951.
[Griffith`75] Griffith CT. Surgical resection of tumour bulk in the primary treatmentof ovarian carcinoma. National Cancer Institute Monograph 1975;42:101.
[Gronlund`02] Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2002;94:1961-1967.
[Gross`94] Gross TP, Schlesselman JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the culmulative risk of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1994;83:419-424.
[Grossi`02] Grossi M, Quinn MA, Thursfield VJ, Francis PA, Rome RM, Planner RS, Gilles GG. Ovarian cancer: patterns of care in Victoria during 1993-1995. Medical Journal Australia 2002;177:11-16.
[Grossmann`95] Grossmann M, Hoermann R, Gocze PM, Ott M, Bergers P, Mann K. Measurement of human chorionic gonadotropin-related immunreactivity in serum, ascites and tumour cysts of patients with gynecologic malignancies. European Journal of Clinical Investigation 1995;25:867-873.
[Guastalla `01] Guastalla P, Leduc B, Guichard F. et al Cyclophosphamide Dose Intensification with Filgrastim Support in First Line CEP Regimen in Advanced Ovarian Cancer (AOC): a Gineco Phase III Study. ASCO Annual Meeting 2001;Abstract 817.

[Grulich`92] Grulich A, Swerdlow A, Head J, Marmot M. Cancer mortality in African and Carribean migrants to England and Wales. Br J Cancer 1992;66:905-911.
[Halperin`99] Halperin R, Hadas E, Langer R, Bukovsky I, Schneider D: Peritoneal fluid gonadotropins and ovarian hormones in patients with ovarian cancer. Int J of Gynecol Cancer 1999;9(6):502-507.
[Hamm`99] Hamm B, Kubik HR, Fleige B. MR imaging and CT of the female pelvis: radiologic-pathologic correlation. Eur.Radiol. 1999;9:3-15.
[Hankinson`92] Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1992;80(4):708-714.
[Hankinson`95] Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ et al A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer 1995;76:284-290.
[Harbeck`94] Harbeck N et al Tumor cell detection in the bone marrow of breast cancer patients at primary therapy: results of a 3-year median foll.-up. Br J Cancer 1994;69:566–571.
[Hardinham´95] Hardingham JE, Kotasek D, Sage RE, Eaton MC, Pascoe VH, Dobrovic A. Detection of circulating tumor cells in colorectal cancer by immunobead-PCR is a sensitive prognostic marker for relapse of disease. Mol Med. 1995 Nov;1(7):789-794.
[Harlow`92] Harlow BL, Cramer DW, Bell DA, Welch WR. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. Obstet Gynecol. 1992 Jul;80(1):19-26.
[Harrell`85] Harrell FE Jr, Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions.`Cancer Treat Rep. 1985 Oct;69(10):1071-77.
[Hartge´94] Hartge P, Whittemore AS, Itnyre J and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. Obstet Gynecol 1994;84:760-764.
[Hasholzner´94] Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P et al Significance of the tumor markers CA-125 II, Ca 72-4, CASA and CYFRA 21-1 in ovarian carcinomas. In: R. Klapdor (ed), Current Tumor Diagnosis 1994;119-122.
[Hauptmann`01] Hauptmann S, Dietel M. Serous tumors of low malignant potential of the ovary-molecular pathology: part 2. Virchows Arch. 438 2001;539-551.
[Hauser´81] Hauser SP. Krebspatient und Paramedizin. Kontakte, Theorien und Behandlungsweisen. Dissertation, Zürich. 1981.
[Hefler´02] Hefler LA, Ludwig E, Lebrecht A, Zeillinger R, Tong-Cacsire D, Koelbl H, Leodolter S, Tempfer CB. Polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and ovarian cancer. J Soc Gynecol Investig. 2002 Nov-Dec;9(6):386-90.
[Hefler´03] Hefler LA, Grimm C, Ackermann S, Malur S, Radjabi-Rahat AR, Leodolter S, Beckmann MW, Zeillinger R, Koelbl H, Tempfer CB. An interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the biological phenotype of ovarian cancer. Cancer Res. 2003 Jun 15;63(12):3066-8
[Heintz`85] Heintz APM, Hacker NF, Lagasse LD. Epidemiology and etiologyof ovarian cancer: A review. Obstetrics and Gynecology 1985;66(1).
[Helzlsouer`95] Helzsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, et al Serum gonadotropins and steroid hormones in the development of ovarian cancer. JAMA 1995;274:1926-1930.
[Helzlsouer`96] Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Norkus EP, Morris JS, Hoffman SC, Comstock GW. Prospective study of serum micronutrients and ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 1996 Jan 3;88(1):32-37.
[Henderson`71] Henderson WJ, Joslin CAF, Turnbull AC, Griffiths K. Talc and carcinoma of the ovary and cervix. J Obstet Gynaecol Brit Comm 1971;78:266-272.
[Henson`88] Henson DE. The histological grading of neoplasms. Arch Pathol Lab Med 1988;112:1091.
[Hess`03] Hess V, A`Hern RP, Gore ME. Relative Platinum – Resistance of Mucinous Carcinoma of the Ovary. 39th ASCO Annual Meeting 2003;Abstract 1796.

[Hilcoat´85] Hillcoat BL, Campbell JJ, Peperell R et al Phase II trial of VP-16-213 in advanced ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1985;22:162-166.
[Hoermann`92] Hoermann R, Gerbes AL, Spoettl G, Jüngst D, Mann K. Immunreactive human chorionic gonadotropine and its free beta-subunits in serum and ascites of patients with malignant tumors. Cancer research 1992 March 15;52:1520-1524.
[Holschneider`00] Holschneider CH, Berek JS. Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors. Seminars in Surgical Oncology 2000;19:3–10.
[Horn`95] Horn IC, Fricke K, Krugmann J. Histologische Klassifikation und morphologische Prognosefaktoren bei malignen Ovarialtumoren. Zentralblatt für Gynäkologie 1995;117:335-345.
[Hoskins`89] Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, Markman M, Hakes T, Reichman B, Jones WB et al Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1989;34:365-371.
[Hoskins`93] Hoskins W. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. Cancer 1993;71:1534-1540.
[Hoskins`94-1] Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994 Apr;170(4):974-980.
[Hoskin´94-2] Hoskins PJKD. Swenerton: Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. J. Clin. Oncol. 1994;12:60-63.
[Hoskins`94-3] Hoskins WJ. Epithelial Ovarian Carcinoma: Principles of Primary Surgery. Gynecologic Oncology 1994;55:91-96.
[Hsieh`04] Hsieh CY, Chen CA, Chou CH, Lai KP, Jeng YM, Kuo ML, Wei LH. Overexpression of Her-2/NEU in Epithelial Ovarian Carcinoma Induces Vascular Endothelial Growth Factor C by Activating NF-kappaB: Implications for Malignant Ascites Formation and Tumor Lymphangiogenesis. J Biomed Sci. 2004 Mar-Apr;11(2):249-59.
[Huncharek´03] Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. Anticancer Res. 2003 Mar-Apr;23(2C):1955-1960.
[Husain`01] Husain A, Chi DS, Prasad M, Abu-Rustum N, Barakat RR, Brown CL, Poynor EA, Hoskins WJ, Curtin JP. The Role of Laparoscopy in second-Look Evaluations for Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 2001;80:44-47.
[ICON-G`87] The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. N Engl J Med 1987;316(11):650-655.
[Ikeda`03] Ikeda K, Sakai K, Yamamoto R, Hareyyama H, Tsumura N, Watari H, Shimizus M, Minakami H, Sakuragi N. Multivariate analysis for prognostic significance of histologic subtype, GST-pi, MDR-1, and p53 in stages II-IV ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2003;13:776-784.
[Irwin`91] Irwin KL, Weiss NS, Lee NC, Peterson HB. Tubal sterilization, hysterectomy, and the subsequent occurence of epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 1991;134:362-369.
[Jacobs`90] Jacobs J, Oram J, Fairbanks et al A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynecol 1990;97:922-929.
[Jacobs`93] Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, Grudzinskas JG, Oram D. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. BMJ. 1993 Apr 17;306(6884):1030-1034.

[Jacobs`96] Jacobs I et Lancaster J. The molecular genetics of sporadic and familial epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 1996;6:337-355.

[Jacobs`98] Jacobs I, van Nagell J., DePriest Jr. PD. Screening for Epithelial Ovarian Cancer; Ovarian Cancer: Controversies in Management; Hrsg.: David M. Gershenson, William P. Mcguire, Medical Division of Pearson Professional Limited 1998;1-15.
[Jacobs`99] Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial Lancet. 1999 Apr 10;353(9160):1207-1210.
[Jacobs`04] Jacobs IJ, Menon U. Progress challenges in screening for early detection of ovarian cancer. Mol Cell Proteomics.2004 Apr;3(4):355-366.
[Jänicke`99] Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H.Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. Cancer. 1992 Oct 15;70(8):2129-2136.
[Janni`00] Janni W, Gastroph S, Hepp F, Kentenich C, Rjosk D, Schindlbeck C, Dimpfl T, Sommer H, Braun S. Prognostic significance of an increased number ofmicrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with first recurrence of breast carcinoma. Cancer 2000 May;15;88(10):2252-2259.
[Jenkins´01] Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. Br J Cancer 2001;84:48-51.
[Jeremias´00] Jeremias J, Ledger WJ, Witkin S. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis Am J Obstet Gynecol 2000;182(2):283-285.
[Jeppsson`82] Jeppsson S, Kullander S, Rannevik G. Peripheral and ovarian venous concentrations of gonadal steroids and CEA in woman with ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol Scand 1982;61:209-212.
[Jeppsson`86] Jeppsson S, Karlsson S, Kullander S. Gonadal steroids, gonadotropins and endometrial histology in postmenopausal women with malignant ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol Scand 1986;65:207-210.
[Joly`02] Joly F, Mangioni C, Nicoletto M et al A phase 3 study of PSC 833 in combination with paclitaxel and carboplatin (PC-PSC) versus paclitaxel and carboplatin (PC) alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary cancer of the peritoneum. 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 806.
[Jungst`92] Jungst D, Xie Y, Gerbes AL Pathophysiology of elevated ascites fluid cholesterol in malignant acites. J Hepatol 1992;14:244-248.
[Jurcic`94] Jurcic JG, Scheinberg DA, Houghton AN. Monoclonal antibody therapy of cancer. Cancer Chemother Biol Response Modif. 1994;15:152-175. Review.
[Kaern`93] Kaern J, Trope CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. Cancer 1993;71:1810-1820.
[Kaern´03] Kaern J, Baekelandt M, Trope CG. A phase II study of weekly paclitaxel in platinum and paclitaxel-resistant ovarian cancer patients. Eur J Gynaecol Oncol. 2002;23(5):383-389.
[Kant´79] Kant I. Erneuerte Frage: Ob das menschliche Geschlecht im beständigen Fortschreiten zum Besseren sei? (1789) zit. nach: Immanuel Kant: Von den Träumen der Vernunft. Kleine Schriften zur Kunst, Philosophie, Geschichte und Politik, Kiepenheuer, Leipzig/Weimar 1979;509.
[Kaplan`58] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Assoc 1958;53:457–481.
[Kapp´99] Kapp DS, Poschauko J, Stücklschweiger GF, Hackl A, Pickel H, Petru E, Winter R. The prognostic significance of peritoneal seeding and size of postsurgical residual

in patients with stage III epithelial ovarian cancer treated with surgery, chemotherapy, and high-dose radiotherapy. Gynecol Oncol 1999 Sept;74(3).
[Katsumata`01] Katsumata N, Watanabe T, Mukai H et al A phase II trial of weekly paclitaxel/carboplatin as salvage chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;19:865.
[Kavanagh`03] Kavanagh et al Phase 2 study of tlk286 (gst p1-1 activated glutathione analog) administered weekly in patients with platinum refractory or resistant third-line advanced ovarian cancer. ASCO 2003;Abstract #1816.
[Kaye´96] Kaye SB, Paul J, Cassidy J et al Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. J Clin Oncol. 1996 Jul;14(7):2113-2119.
[Kaye´02] Kaye SB, Vasey PA.Docetaxel in ovarian cancer: phase III perspectives and future development. Semin Oncol. 2002 Jun;29(3 Suppl 12):22-27.
[Kikkawa`94] Kikkawa F, Kawai M, Mizuno et al Recurrence of epithelial ovarian carcinoma after clinical remission. Gynecol Obstet Invest 1994;38:65-69.
[Kim´01] Kim SJ, Ikeda N, Shiba E, Takamura Y, Noguchi S. Detection of breast cancer micrometastases in peripheral blood using immunomagnetic separation and immunocytochemistry. Breast Cancer 2001;8(1):63-69.
[Kindermann] Kindermann G, Maassen V, Kuhn W. Laparoscopic management of ovarian tumors subsequently diagnosed as malignant: a survey from 127 German departments of obstetrics and gynecology. J Pelvic Surgery 1996;2:245-251.
[Kishi`03] Kishi T, Grass L, Soosaipillai A, Scorilas A, Harbeck N, Schmalfeldt B, Dorn J, Mysliwiec M, Schmitt M, Diamandis EP Human kallikrein 8, a novel biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res. 2003 Jun 1;63(11):2771-2774.
[Klemi´90] Klemi PJ, Joensuu H, Salmi T. Prognostic value of flow cytometric DNA content analysis in granulosa cell tumor of the ovary. Cancer. 1990 Mar 1;65(5):1189-1193.
[Klip`00] Klip H, Burger CW, Kenemans P, Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. Cancer causes and Control 2000;11:319-344.
[Knopf´98] Knopf K, Brown M, Kohn EC. Lack of improvement in survival in patients with relapsed or refractory epithelial ovarian cancer, 1980-1997, ASCO Proceedings 1998;17 Abstract 1385:359 a.
[Kodama`97] Kodama S, Tanaka K, Tokunaga A, Sudo N, Takahashi T, Matsui K. Mulivariate analysis of prognostic factors in patients with ovarian cancer stage I and II. Int J of Gynecol and Obst 1997;56:147-153.
[Koensgen`02] Koensgen D, Sehouli J, Katsares I, Oskay G, Stengel D, Porzsolt F, Lichtenegger W. Is quality of life (QOL) a prognostic factor in ovarian cancer. 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 2814.
[Kommoss`92] Kommoss F, Pfisterer J, Thome M, Schafer W, Sauerbrei W, Pfleiderer A. Steroid receptors in ovarian carcinoma: Immunohistochemical determination may lead to new aspects. Gynecol Oncol 1992;47:317-322.
[Konishi`99] Konishi I, Kuroda H, Mandai M.Review: gonadotropins and development of ovarian cancer. Oncology. 1999 Oct;57(Suppl 2):45-48.
[Krebs`86] Krebs HB, Goplerud DR, Kilpatrick SJ, Myers MB, Hunt A. Role of Ca 125 as tumor marker in ovarian carcinoma. Obstet.Gynecol. 1986;67:473-477.
[Kreienberg`98] Kreienberg R. Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms. Der Onkologe 1998;4:1123-1130.
[Kristen´94] Kristen P, Dörffler P, Caffier H. Clinical value of CASA versus CA 125 in ovarian cancer. In: Curr Tumor Diagnosis: Applications, clinical relevance, research, trends, cancer of the lung-state and trends in diagnosis and therapy. Klapdor R (ed), Zuckerschwerdt Verlag München, 1994.

[Kristensen`97] Kristensen GB, Trope C. Epithelial ovarian carcinoma. Lancet 1997;349:113-117.
[Kristensen`02] Kristensen G, Vergote I, Stuart G et al First line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin (TEC) vs. paclitaxel/carboplatin (TC). Interim results of an NSGO-EORTC-NCIC CTG Gynecologic Cancer Intergroup phase III trial 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 805.
[Kristiansen`02] Kristiansen G, Denkert C, Schluns K et al CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival Am J Pathol. 2002 Oct;161(4):1215-1221.
[Kubik-Huch`00] Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B, Haller U, Steinert HC. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. Eur Radiol. 2000;10(5):761-767.
[Kuhn´96] Kuhn W,Schmalfeldt B, Dose J. et al. Die intravenöse oder orale Etoposid-Therapie des Platin-refraktären Ovarialkarzinom-Frührezidivs. Geburtsh. U. Frauenheilk. 1996;56:105-110.
[Kuhn`99] Kuhn W, Schmalfeldt B, Reuning U et al Prognostic significance of urokinase (uPA) und ts inhibitor PAI-1 for survival in advanced ovarian carcinoma stage FIGO IIIc Br. J. Cancer 1999;79:1746-1751.
[Kuhn`01] Kuhn W, du Bois A, Pfisterer J. Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Der Gynäkologe 2001;34:1050-1057.
[Kuhn`03] Kuhn W. Therapy for recurrent ovarian cancer. Curr Womens Health Rep. 2003 Feb;3(1):33-38.
[Kühnle´87] Kühnle H, Meerpohl H, Get al A phase II study of etoposide in advanced ovarian cancer with primary or secondary resistance to high dose cisplatin containing regimes (Abstr.).Proc ECCO 1987;4:214.
[Kurbacher´95] Kurbacher CM, Jager W, Kurbacher JA, Bittl A, Wildt L, Lang N.Influence of human luteinizing hormone on cell growth and CA 125 secretion of primary epithelial ovarian carcinomas in vitro. Tumour Biol. 1995;16(6):374-384.
[Kurtz´99] Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM et al Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology. 1999 Jul;212(1):19-27.
[Kupryjanczyk`96] Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, Poremba C, Scully RE, Yandell DW. Ovarian, peritoneal, and endometrial serous carcinoma: clonal origin of multifocal disease. Mod Pathol. 1996 Mar;9(3):166-173.
[Landis´99] Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin. 1999 Jan-Feb;49(1):8-31.
[Laufman´99] Laufmann LR, Spiiiridonidis CH, Jones JJ. Gemcitabine and Topotecan – A Phase I Trial Proceed. Of ASCO 1999;18 Abstract 837.
[La Vecchia`84] La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A et al: Coffee drinking and the risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 1984;33:559-562.
[La Vecchia`87] La Vecchia C, Decarli A, Negri E et al Dietary factors and the risk of epithelial ovarian cancer. J Nat Cancer Inst 1987;70:663-669.
[Lambert`97] Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol. 1997 Apr;8(4):327-333.
[Lavin`87] Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G et al CA-125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. Obstet Gynecol Gynecol 1987;69:223-227.

[Ledermann`03] Ledermann JA. Randomised Trial of Paclitaxel in Combination with Platinum Chemotherapy versus Platinum-based Chemotherapy in the Teatment of Relapsed Ovarian Cancer (ICON 4 / Ovar 2.2). 39th ASCO Annual Meeting 2003;Abstract 1794.
[Lee`92] Lee CM, Changchien CS, Shyu WC, Liaw YF. Serum-ascites Albumin concentration gradient and ascites fibronectin in the diagnosis of malignant ascites. Cancer 1992;70:2057-2060.
[Lee`96] Lee L, Schuerer-Maly CC, Lofquist AK, van-Haaften-Day C, Ting JP, White CM, Martin BK, Haskill JS. Taxol-dependent transcriptional activation of IL-8 expression in a subset of human ovarian cancer. Cancer Res. 1996;56:1303-1308.
[Lengyel`01] Lengyel E, Schmalfeldt, Konik E et alExpression of latent matrix metalloproteinase-9 predicts survival in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2001 Aug;82(2):291-298.
[Lichtenegger`98] Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H. Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer. Journal of Obstet and Gyn Research Dec. 1998;24(6):447-451.
[Lichtenegger`01] Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Weidemann H. Das fortgeschrittene Karzinom – Möglichkeiten und Grenzen der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms.In Kindermann G, Dimpfl T. Berichtsband des 53. Kongresses der DGGG. Thieme 2001;94-98.
[Lichtenegger`03] Lichtenegger W, Sehouli J. State of the Art-multimodale Therapie des Ovarialkarzinoms gyn 2003;(8):277-280.
[Lichtenegger`04]Lichtenegger W, Sehouli J, Del Priore G. Anatomy. In: Atlas of Gynecologic Oncology, An -Investigation and Surgery (eds) J Richard Smith, Giuseppe Del Priore, John Curtin, John M Monaghan, in press 2004.
[Liebmann´93] Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C et al Cytotoxic studies of paclitaxel (taxol) in human tumour cell lines. Br J Cancer 1993;68:1104-1109.
[Lieberman`00] Lieberman G, Buscombe JR, Hilson AJ, Reid WM, Thakrar D, Maclean AB. Preoperative diagnosis of ovarian carcinoma with a novel monoclonal antibody. Am J Obstet Gynecol. 2000 Sep;183(3):534-540.
[Lindner`97] Lindner DJ, Borden EC. Effects of tamoxifen and interferon-beta or the combination on tumor-induced angiogenesis. Int J Cancer. 1997 May 2;71(3):456-461.
[Lippman`88] Lippman SM, Alberts DS, Slymen DJ, Weiner S, Aristizabal SA, Luditch A, Davis JR, Surwit EA. Second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors associated with survival duration. Cancer 1988;61:2571-2577.
[Liu`03] Liu S, Liu JH, Huang H, Peng XP, Wang YM. Analysis of risk factors for epithelial ovarian cancer recurrence. Ai Zheng. 2003 Nov;22(11):1197-1200.
[Lopes´93] Lopes NM, Adams, EG, Pitts TW, et al Cell kinetics and cell cycle effects of taxol on human and hamster ovarian cell lines. Cancer Chemother Pharmacol 1993;32:235-242.
[Lorenz ´90] Lorenz R, Krestin GP, Schmitz-Rixen T, Arnold G. Bedeutung der Sonographie und Computertomographie für die Diagnostik intraperitonealer Tumorausbreitungen. Fortschr Röntgenstr 1990;152:516-522.
[Lorenzen`96] Lorenzen M. The value of MRI in staging gynecologic tumors. Aktuelle. Radiol. 1996;6:63-68.
[Lorenzen`98] Lorenzen M, Braun J, Gehrckens A, Nicolas V.Value of MRI, CT and findings in staging of gynecologic malignancies. Aktuelle.Radiol. 1998;8:266-272.
[Lorusso`03] Lorusso PM. Phase I studies of ZD1839 in patients with common solid tumors. Semin Oncol. 2003 Feb;30(1 Suppl 1):21-29.
[Low`99] Low RN, Saleh F, Song SY et al Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination--a longitudinal study. Radiology 1999;211:519-528.

[Lück`03] Lück H.J, Kommoss F, Riener E et al HER2- expression in advanced ovarian cancer: A prognostic and predictive marker? European Journal of Cancer Supplements 2003 Sep;1(5):16.
[Lutz`01] Lutz L, Kuhn W, Späthe K. Chemotherapie. In Kuhn: Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München 2001;77:35.
[Lynch`96] Lynch HT. Smyrk T. Hereditäres nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review . Cancer 1996;78:1149-1167.
[Maggioni`99]Maggioni A, Maneshi F, Maggioni C et al Randomized trial of lymphadenektomie (LY) vs, sampling (SA) or resection of bulky nodes (RBN) as primary surgical procedure in early epithelial ovarian cancer. International journal of Gynecological cancer 1999;9:43.
[Mählck`88] Mählck CG, Bäckström T, Kjellgren O. Plasma Level of Estradiol in Patients with Ovarian Malignant Tumors. Gynecologic Oncology 1988;30:313-320.
[Mählck`90] Mählck CG, M.D, D. Ph,Grankvist K, Kjellgren O et al Human chorionic gonadotropin, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in patients with epithelial ovarian carcinoma. Gynecologic Oncology 1990;36:219-225.
[Makar`95] Makar A, Baekelandt M, Tropè CO, Kristensen GB. The prognostic Significance of Residual Disease, FIGO Substage, Tumor Histology, and Grade in Patients with FIGO Stage III Ovarian Cancer. Gynecol Oncology 1995 Feb;56(2):175-180.
[Makhija`99] Makhija S, Sabbatini P, Barakat RR. Intraperitoneal chemotherapy strategies in the treatment of epithelial ovarian carcinoma. Curr Opin Obstet Gynecol. 1999 Feb;11(1):23-27.
[Malkasian`84] Malkasian GD, Melton LJ, O`Brien PC, Greene MH. Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1984;149:274–284.
[Manenti`03] Manenti L, Paganoni P, Floriani I, Landoni F, Torri V, Buda A, Taraboletti G, Labianca R, Belotti D, Giavazzi R. Expression levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 in the plasma of patients with ovarian carcinoma. Eur J Cancer. 2003 Sep;39(13):1948-1956.
[Mangioni`76]Mangioni C, Bolis G, Natale N, Morasca L. Continuous low-dose cyclophosphamide (NSC-26271) therapy in advanced ovarian cancer. Eur J Cancer. 1976 May;12(5):353-356.
[Mantovani`95] Mantovani G, Maccio A, Versace R, Pisano M, Lai P, Esu S, Ghiani M, Dessi D, Turnu E, Santona MC. Tumor-associated lymphocytes (TAL) are competent to produce higher levels of cytokines in neoplastic pleural and peritoneal effusions than those found in sera and are able to release into culture higher levels of IL-2 and IL-6 than those released by PBMC. J. Mol. Med. 1995;73:409-416.
[Marchbank`00] Marchbank PA, Wilson H, Bastos E, Cramer DW, Schildkraut JM, Peterson HB. Cigarette smoking and epithelial ovarian cancer by histologic type. Obstetrics Gynecology 2000 Feb;95(2):255-260.
[Marchetti`02]Marchetti M, Zambon A, Lamaina V, Spadaro M, Marchioro S. Ultrasound as a possible screening method in ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2002;23:123-126.
[Markman`92]Markman M, Reichman B, Hakes T, Lewis JL, Jones W, Rubin S, Barakat R, Curtin J, Almadrones L, Hoskins W. Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. J Clin Oncol 1992;10:1479-1484.
[Markman`93]Markman M, Lewis JL, Saigo P, Hakes T, Rubin S, Jones W, Reichman B, Curtin J, Barakat R, Almadrones L, Morrissey T, Hoskins W. Impact of Age on Survival of Patients with Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 1993;49:236-239.

[Markman`00]Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. Oncologist. 2000;5(1):26-35.
[Markman`01]Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2001 Feb 15;19(4):1001-1007.
[Markman`03]Markman M, Markman JR, Zanotti KM, et al Duration of response to second-line platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: Implications for patient management and clinical trial design. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22 Abstract 1795:447.
[Markowska`00] Markowska J, Wilkoszarska J, Emerich J, Deniak J, Popiela A, Panszczak M et al Factors influencing period of time between negative second look laparotomy and ovarian carcinoma recurrence. Multicenter study in Poland. Eur-J-Gynaecol-Oncol. 2000;21(2):164-167.
[Marra`95] Marra G, Boland C. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1995;87:1114-1125.
[Marth`02] Marth C, Kisic J, Kaern J, Trope C, Fodstad O. Circulating tumor cells in the peripheral blood and bone marrow of patients with ovarian carcinoma do not predict prognosis. Cancer. 2002 Feb 1;94(3):707-712.
[Massi`96] Massi D, Susini T, Savino L, Boddi V, Amunni G, Colafranceschi M. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group. Cancer 1996;77:1131-1136.
[Matias-Guiu`98] Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of ovarian carcinomas. Virchows Arch. 1998 Aug;433(2):103-111.
[Mayr`00] Mayr D, Diebold J. Grading of ovarian carcinomas. Int J Gynecol Pathol. 2000 Oct;19(4):348-53.
[McGovan`73] McGovan L, Davis RH, Bunnag B. The biochemical diagnosis of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1973 July 15;116(6).
[McGuckin`93] McGuckin MA, Ramm LE, Joy GJ, et al Circulating tumor-associated mucin concentrations, determined by the CASA assay, in healthy women. Clinica Chimica Acta1993;214:139-151.
[McGuire´95] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman ML, Ball H, Berek JS, Woodward J. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1995 Jul;13(7):1589-1599.
[McGuire`96] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996;334:1–6.
[McGuire`97] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Comparison of combination therapy with paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin in patients with suboptimal stage III and stage IV ovarian cancer: a Gynecologig Oncology Group study. Semin Oncol 1997;24(Suppl. 2):13-16.
[McGuire`02] McGuire V, Jesser AJ, Whittemore AS. Survival among U.S. Women with Invasive Epithelial Ovarian Cancer. Gynecol Oncol 2002;84:399-403.
[Meerpohl`02]Meerpohl HG. Primäre Therapie des Ovarialkarzinoms. In Sehouli J, Lichtenegger W. Chemotherapien in der Gynäkologischen Onkolgie. Akademos 2002;97-107.
[Meerpohl`85]Meerpohl HG. Prognostic factors of ovarian cancer. Onkologie 1985;8(5):296-304.
[Meerpohl´97-1] Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, Schumacher M, Pfleiderer A. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide

as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. German Ovarian Cancer Study Group (GOCA).Gynecol Oncol. 1997 Jul;66(1):75-84.
[Meerpohl´97-2] Meerpohl HG, du Bois A, Luck HJ, Kuhnle H, Mobus V, Kreienberg R, Bauknecht T, Kochli O, Bochtler H, Diergarten K. Paclitaxel combined with carboplatin in the first-line treatment of advanced ovarian cancer: a phase I trial Semin Oncol. 1997 Feb;24(1 Suppl 2):S2-17-S2-22.
[Meerpohl`97-3] Meerpohl HG. Die Second-look-Operation beim Ovarialkarzinom. Ist eine Neubewertung erforderlich? Der Gynäkologe 1997;30:118-125.
[Meier`97] Meier W. Sinnvoller Einsatz der Tumormarker beim Ovarialkarzinom. Der Gynäkologe 1997;30:133-140.
[Meier`03] Meier W et al Topotecan vs treosulfan in recurrent ovarian cancer (oc) after initial therapy with platinum and paclitaxel. A prospective randomized phase III study. ASCO 2003;#1810.
[Meigs`34] Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. Mc Millan New York 1934.
[Menon`00] Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AR, Skates SJ, Sibley K, Oram DH, Jacobs IJ. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA 125 in ovarian cancer screening. BJOG 2000;107:165-169.
[Mettlin´90] Mettlin CJ, Piver MS. A case-control study of milk-drinking and ovarian cancer risk.Am J Epidemiol. 1990 Nov;132(5):871-876.

[Miller`92] Miller DS, Spirtos NM, Ballon SC, Cox RS, Soriero OM, Teng NN. Critical reassessment of second-look exploratory laparotomy for epithelial ovarian carcinoma. Minimal diagnostic and therapeutic value in patients with persistent cancer. Cancer 1992;69:502-510.
[Miller´97] Miller B.E., Barron B.A., Wan J.Y. et al Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. Cancer. 1997;79:1951-1955.
[Minguillon`93] Minguillon C, Schönborn I, Reles A, Bartel U, Lichtenegger W. EGF-R and PCNA expression in ovarian carcinomas--correlation with classic prognostic factors. Gen. Diagn. Pathol. 1996;141:197-201.
[Möbus`01] Mobus V, Pfaff PN, Volm T et al Long time therapy with topotecan in patients with recurrence of ovarian carcinoma. Anticancer Res. 2001 Sep-Oct;21(5):3551-3556.
[Mooney´87] Mooney K. Unproved cancer treatment usage in cancer patients who received conventional therapy (meeting abstract). Oncology Nursing Forum. 1987;14:112.
[Moradi`93] Moradi MM, Carson LF, Weinber, B, Haney AF, Twiggs LB, Ramakrishnan S. Serum and ascitic fluid levels of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in patients with ovarian epithelial cancer. Cancer1993;72:2433-2440.
[Morris`03] Morris et al Topotecan weekly bolus chemotherapy for potentially chemosensitive relapsed ovarian cancer and peritoneal cancer – an update. ASCO 2003;Abstract #1846.
[Mosgaard`97] Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study. Fertil Steril 1997;67:1005-1012.
[Moss`02] Moss C, Kaye SB. Ovarian cancer: progress and continuing controversies in management. Eur J Cancer. 2002 Sep;38(13):1701-1707.
[Münstedt´96] Münstedt K, Kirsch K, Milch W, Sachse S, Vahrson H. Unconventional cancer therapy-survey of patients with gynaecological malignancy. Arch Gynecol Obstet. 1996;258:81-88.

[Muggia`00] Muggia FM, Braly P, Brady MF. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer. A gynecologic Oncology Group Study. JCO 2000;18(1):106-115.
[Muggia`03] Muggia FM. Sequential single agents as first-line chemotherapy for ovarian cancer: a strategy derived from the results of GOG-132. Int J Gynecol Cancer. 2003 Nov-Dec;13(Suppl 2):156-162.
[Mujoo´03] Mujoo K, Watanabe M, Nakamura J, Khokhar AR, Siddik ZH. Status of p53 phosphorylation and function in sensitive and resistant human cancer models exposed to platinum-based DNA damaging agents. J Cancer Res Clin Oncol. 2003 Dec;129(12):709-718. Epub 2003 Sep 26.
[Munnel`68] Munnel EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1968;100:790.
[Nakayama`03] Nakayama K, Takebayashi Y, Nakayama S, Hata K, Fujiwaki R, Fukumoto M, Miyazaki K. Prognostic value of overexpression of p53 in human ovarian carcinoma patients receiving cisplatin.Cancer Lett. 2003 Mar 31;192(2):227-235.
[Narod`01] Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen S. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations: a case-control study. Lancet 2001;357:1467-1470.
[Narod`98] Narod SA, Risch H, Moslehi R et al Oral contrazeptives and the risk of hereditary ovarian cancer. N Engl J Med 1998;13:424-428.
[Ngan´89] Ngan HY, Choo YC, Cheung M, Wong LC, Ma HK, Collins R, Fung C, Ng CS, Wong V, Ho HC et al A randomized study of high-dose versus low-dose cis-platinum combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer. Hong Kong Ovarian Carcinoma Study Group. Chemotherapy. 1989;35(3):221-227.
[Negri`91] Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al Pooled analysis of 3 European case-control studies. I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 1991;49:50-56.
[Nguyen`93] Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma.VI.Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. Cancer 1993;72:3007-3011.
[NIH`94] NIH: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Follow-up. Gynecologic Oncology 1994;55:4-12.
[O´Byrne`02] O'Byrne KJ, Bliss P, Graham DJ et al A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxan-naive relapsed ovarian cancer. ASCO 2002;Abstract #808.
[Obermair`98]Obermair A, Tempfer C, Hefler L, Preyer O, Kaider A, Zeillinger R, Leodolter S, Kainz C. Concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of patients with suspected ovarian cancer. Br J Cancer. 1998 Jun;77(11):1870-1874.
[Oehler´99] Oehler MK, Sutterlin M, Caffier H.CASA and Ca 125 in diagnosis and follow-up of advanced ovarian cancer. Anticancer Res. 1999 Jul-Aug;19(4A):2513-2518.
[Offner`95] Offner FA, Obrist P, Stadlmann S, Feichtinger H, Klingler P, Herold M, Zwierzina H, Hittmair A, Mikuz G, Abendstein B. IL-6 secretion by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. Cytokine 1995;7:542-547.
[Omelyanenko`98] Omelyanenko V, Gentry C, Kopeckova P, Kopecek J. HPMA copolymer-anticancer drug-OV-TL16 antibody conjugates. II. Processing in epithelial ovarian carcinoma cells in vitro. Int J Cancer 1998 Feb 9;75(4):600-608.
[Omura`91] Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. J Clin Oncol 1991 Jul;9(7):1138-1150.

[Oruzio`97] Oruzio D, Hempel D, et al Knochenmarkmikrometastasen epithelialer Tumoren, Nachweis und klinische Bedeutung. Onkologe 1997;3:66-72.
[Osterholzer`85] Osterholzer HO, Streibel EJ, Nicosia SV. Growth effects of protein hormones on cultured rabbit ovarian surface epithelial cells. Biol Reprod. 1985 Aug;33(1):247-258.
[Owens´91] Owens NJ, Larat EP, Fretwell MD. Improving compliance in the older patient. In: Cramer JA, Spilker B (eds). Compliance in Medical Practice and Clinical Trials. New York: Raven Press 1991; 323–33.
[Ozols`92] Ozols RF, Rubin SC, Dembo AJ et al Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds) Gynecologic oncology. Lippincott, Philadelphia 1992;731-781.
[Ozols`99] Ozols RF, Bundy BN, Fowler J et al Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/ paclitaxel (PAC) vs. carboplatin (CARBO) / paclitaxel (PAC) in optimal Stage III epithelial ovarian cancer (GOG 158) Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18Abstract 1373.
[Ozols`00] Ozols RF. Optimum chemotherapy for ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2000 Jan;10(Suppl. 1):33-37.
[Ozols`02] Ozols RF. Update on the management of ovarian cancer. Cancer 2002;8(Suppl. 1):22-30.
[Ozols`03] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2003 Sep 1;21(17):3194-3200.
[Paganoni`03] Paganoni P, Floriani I, Landoni F, Torri V, Buda A, Taraboletti G, Labianca R, Belotti D, Giavazzi R. Expression levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 in the plasma of patients with ovarian carcinoma.Eur J Cancer. 2003 Sep;39(13):1948-1956.
[Paley`97] Paley PJ, Staskus KA, Gebhard K et al Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. Cancer. 1997 Jul 1;80(1):98-106.
[Panici`02] Panici PB, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2002;16(4):529–551.
[Pantel`01] Pantel K, Otte M. Disseminated tumor cells: diagnosis, prognostic relevance, and phenotyping. Recent Results Cancer Res. 2001;158:14-24.
[Parazzini`99] Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G et al Pelvic and paraaortic Lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival Gynecologic Oncology 1999;74:7-11.
[Parker`94] Parker D, Bradley C, Bogle SM, Lay J, Masood M, Hancock AK, Naylor B, Price JJ. Serum albumin and CA 125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:888-893.
[Parkin`92] Parkin DM, Muir CS, Whelan SF et al Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientif. Lyon, France (eds.) 1992.

[Parmar`03] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Trope C. ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trialLancet. 2003 Jun 21;361(9375):2099-2106.
[Pecorelli`98] Pecorelli S, Boyle P, Odicino F, Sideri M Maisonneuve P, Severi G, Zigliani L (eds) FIGO Annual Report on the Results on the Treatment in Gynaecological Cancer. 23rd vol. J Epidemiol Biostat 1998;3:1–168.
[Pecorelli´99] Pecorelli S, Wagenaar HC, Vergote IB et al Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa(-theca) cell

tumours of the ovary. An EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. Eur J Cancer 1999 ;35:1331-1337.
[Pecorelli`01] Pecorelli S, Benedet J, Beller U, Creasman W, Heintz A, Pettersson F. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. Oxford, England: Isis Medical Media Ltd, 2001;6:1-184.
[Peethambaram`03] Peethambaram PP, Cliby WA, Lubiniecki G, Clayton AC, Roche PC, Iturria SJ, Hartmann LC, Hellstrom I, Strome SE. Gynecologic Oncology April 2003;89(1):99-104.
[Penson`03] Penson et al Attitudes to chemotherapy in patients with ovarian cancer. ASCO 2003;Abstract #1888.
[Peterson`94] Peterson CM, Jolles CJ, Carrell DT, Straight RC, Jones KP, Poulson AM, Hatasaka HH. GnRH agonist therapy in human ovarian epithelial carcinoma (OVCAR-3) heterotransplanted in the nude mouse is characterized by latency and transience. Gynecologic Oncology 1994;52:26-30.
[Petricoin´02] Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. Lancet. 2002 Feb 16;359(9306):572-577.
[Pettersson`85] Pettersson F, Fotiou S, Einhorn N, Silfversward C. Cohort study of the long-term effect of irradiation for carcinoma of the uterine cervix. Second primary malignancies in the pelvic organs in women irradiated for cervical carcinoma at Radiohemmet 1914-1965. Acta Radiol Oncol 1985;24:145-151.
[Pfisterer`94] Pfisterer J, Kommoss F, Sauerbrei W et al Cellular DNA content and survival in advanced ovarian carcinoma. Cancer 1994;74:2509-2515.
[Pfisterer`02] Pfisterer J, Kaye SB, Vasey PA. Docetaxel in ovarian cancer: phase III perspectives and future development. Semin Oncol. 2002 Jun;29(3 Suppl 12):22-27.
[Pfisterer`03] Pfisterer J, Lortholary A, Kimmig R, et al For the AGO and GINECO Study Groups. Paclitaxel/carboplatin (TC) vs. paclitaxel/carboplatin followed by topotecan (TC-Top) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb - IV. Interim results of a gynecologic cancer intergroup phase III trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group and GINECO. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22 Abstract 1793:446.
[Piccart`00-1] Piccart M.J, Bertelsen K, James K Cassidy J, Mangioni C et al Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced ovarian cancer. Three year results. J Natl Cancer Inst. 2000;92(9):699-708.
[Piccart`00-2] Piccart MJ, du Bois A, Gore ME, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E. A new standard of care for treatment of ovarian cancer. European Journal of Cancer 2000;36:10-12.
[Pignata`03] Pignata S, Deplacido S, Scambia G et al For the MITO Investigators; Topotecan vs nihil after response to carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer. Early results of the MITO-1 (Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer) study. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:446 Abstract 1791.
[Pike`00] Pike MC, Spicer DV. Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers. Endocrine-related cancer 2000;7:73-83.
[Pisa`92] Pisa P, Halapi E, Pisa EK, Gerdin E, Hising C, Bucht A, Gerdin B, Kiessling R. Selective expression of interleukin 10, interferon gamma, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer biopsies. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992;89:7708-7712.
[Plante`94] Plante M, Rubin SC, Wong GY, Federici MG, Finstad CL, Gastl GA. Interleukin-6 level in serum and scites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. Cancer. 1994;73:1882-1888.
[Poels`89] Poels LG, Ramaekers F, Scheres J, Thomas C. Characterization of a hormone-producing ovarian carcinoma cell lone. Gynecologic Oncology 1989;32:203-214.

[Puls`96] Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The Prognostic Implication of Ascites in Advanced-Stage Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 1996 Apr;61(1):109-112.
[Purdie`95] Purdie D, Green A, Bain C, Siskind V, Ward B, Hacker N et al Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australien case-control study. Int. J. Cancer 1995;62:678-684.
[Purdie`99} Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Hacker N, Ward B, Quinn M, Green A. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 1999;82:625-629.
[Purdie`03] Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer. 2003 Mar 20;104(2):228-232.
[Quade`02] Quade G. Prevention of ovarian cancer. University of Bonn, Medical Center 2002.
[Radke`96] Radke J, Schmidt D, Bohme M, Schmidt U, Weise W, Morenz J. Zytokinspiegel im malignen Aszites und peripheren Blut von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1996;56:83-87.
[Rahaman`01] Rahaman J, Jennings TS, Dottino P, Cohen CJ. Mount Sinai Medical Center, New York, NY; Charleston, SC; New York, NY: Impact of Age on Survival in Advanced Ovarian Cancer: a Re-Examination.. Proceedings of ASCO unter www.asco.org. 2001;Abstract 866.
[Rahaman`02] Rahaman J, Cohen C. Impact of aszites on survival in advanced ovarian cancer. 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 837.
[Rakar`90] Rakar S, Kovacic J, Cavic M, Lukanovic A, Mozina A. Prognostic factors in ovarian cancer. Eur J Gynecol Oncol 1990;11(3):171-173.
[Redler-Hasford´85]Redler-Hasford E, van Eimeren W, Tritschler J. Warum sind Krebs-patienten aufgeschlossen für unkonventionelle Behandlungsmethoden ? Erfahrungsheilkunde. 1985;10:759-769.
[Reles`95] Reles A, Press MF, Schönborn I, Lichtenegger W. Strohmeyer, T.: p53 Proteinuberexpression in Ovarialkarzinomen: Korrelation mit histopathologischen Daten und klinischem Verlauf. Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch. 1995;35(Suppl 1):93-97.
[Reles`97] Reles A, Wein U, Lichtenegger W. Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. J Clin Ultrasound 1997;25:217-225.
[Reles`99] Reles A, Wen WH, Schmider A, Gee C, Runnebaum IB, Kilian U, Jones LA, El-Naggar A, Minguillon C, Schonborn I, Reich O, Kreienberg R, Lichtenegger W. Press MF.p53 mutations and expression in ovarian cancers: correlation with overall survival Int J Gynecol Pathol. 1999 Jan;18(1):29-41.
[Rendina`82] Rendina GM, Donadio C, Giovanni M. Steroid receptors and progestinic therapy in ovarian endometroid carcinoma. Eur J Gynecol Oncol 1982;3:241.
[Ricke`99] Ricke J, Sehouli J, Hosten N, Stroszczynski C, Amthauer H, Rieger J, Buchmann E, Felix R. Fat-saturated, contrast-enhanced spin-echo sequences in the magnetic resonance tomographic diagnosis of peritoneal carcinosis.Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 12/1999;171(6):461-467.
[Ricke`03] 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 recurrent ovarian cancer. Epub 2002 Nov 05. Eur Radiol. 5/2003;13(5):943-949.
[Riman`98] Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. Clin Endocrinol 1998;49:695-707.
[Rioux `95] Rioux M, Michaud C. Sonographic detection of peritoneal carcinomatosis: a prospective study of 37cases. Abdom Imaging 1995;20:47-51.

[Risch`94] Risch HA, Jain M, Marrett LD, Howe GR. Dietary lactose intake, lactose intolerance, and the risk of epithelial ovarian cancer in southern Ontario (Canada). Cancer Causes Control 1994;5:540-548.
[Rodriguez`95] Rodriguez C, Calle EE, Coates RJ, Miracle MC Mahill HL, Thun MJ, Heath CW. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. Amer J Epidemiol 1995;141:828-835.
[Rodriguez`01] Rodriguez C, Patel A, Calle E, Jacob E, Thun M. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in large prospective study of US women. JAMA 2001;285:1460-1465.
[Rodriguez`02] Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. Am J Surg Pathol 2002;26:139-152.
[Ronay´89] Ronay G, Jager W, Tulusan AH. Immunohistochemical and serologic detection of Ca-125 in patients with peritoneal tuberculosis and ascites. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1989 Jan;49(1):61-63.
[Rose`02] Rose PG, Nerenstone S, Brady M et al A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a gynecologic Oncology Group study. 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 802.
[Rossing`94] Rossing M, Daling J, Weiss N, Moore D, Self S. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. N Engl J Med 1994 Sept.22;331(12):771-776.
[Roszkowski`93] Roszkowski P, Wronkowski Z, Szamborski J et al Evaluation of selected prognostic factors in ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 1993;14 Suppl:140-145.
[Rothenberg`02] Rothenberg ML, Liu P, Wilctynski S et al Excellent 2-year survival in women with optimally-debulked ovarian cancer treated with intraperitoneal and intravenous chemotherapy: a SWOG-ECOG-NCIC study (S9619). 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 809.
[Rowinsky´96] Rowinsky EK, Kaufmann SH, Baker SD, Grochow LB, Chen TL, Pereboom D, Bowling MK, Sartorius SE, Ettinger DS, Forastiere AA, Donehower RS. Sequences of topotecan and cisplatin: phase I, pharmacologic and in vitro studies to examine sequence dependence. J Clin Oncol. 1996 Dec;14(12):3074-3084.
[Rubin`91] Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Chapman D, Hakes TB, Markman M, Reichman B, Almadrones L, Lewis JL. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. Gynecol Oncol 1991;42:137-141.
[Rubin`99] Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. Obstet Gynecol 1999;93:21-24.
[Runnebaum`98] Runnebaum IB, Mollenkopf A, Kreienberg R, Meerpohl HG. Epidemiologische und molekulargenetische Risikofaktoren beim Ovarialkarzinom. Onkologe 1998;4:1096-1100.
[Saksela`93] Saksela E. Prognostic markers in epithelial varian cancer. Int J Gynecol Pathol 1993;12(2):156-161.
[Sakurai`01] Sakurai S, Shimizu Y, Utsugi K et al Validity of complete paraaortic and pelvic lymphadenectomy in apparent stage I (pT1) ovarian carcinoma. 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 801.Cass et al Gynecol Oncol 2001;80:56-61.
[Sakurai`02] Sakurai S, Shimizu Y, Utsugi K, Umezawa S, Kato T, Fukasawa I, Inaba N, Hasumi K. Validity of complete paraaortic and pelvic lymphadenectomy in apparent stage I (pT1) ovarian carcinoma. 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 801.

[Sandercock`02] Sandercock J, Parmar MK, Torri V, Qian W. First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence. Br J Cancer. 2002 Oct 7;87(8):815-824.
[Santin`95] Santin AD, Ioli GR, Hiserodt JC, Rose GS, Graf MR, Tocco LM, Lander JK, Eck LM, Burger RA, DiSaia PJ. Development and characterization of an IL-4-secreting human ovarian carcinoma cell line. Gynecol. Oncol. 1995;58:230-239.
[Sapi`02] Sapi E, Okpokwasili NI, Rutherford T. Detection of telomerase-positive circulating epithelial cells in ovarian cancer patients. Cancer Detect Prev. 2002;26(2):158-167.
[Savage´98] Savage P, Constenla D, Fisher C et al Granulosa cell tumors of the ovary: Demographics, survival and the management of advanced disease. Clinical Oncology 1998;10:242-245.
[Scarfone ´01] Scarfone G, Parazzini F. Sciatta C. et al Multicenter Randomized Trial Comparing Two Different Doses of Taxol (T) Plus a Fixed Dose of Carboplatin (C) in Advanced Ovarian Cancer (AOC). 2001 ASCO Annual Meeting;Abstract 816.
[Scambia`94] Scambia G, Testa U, Panici PB, Martucci R, Foti E, Petrini M, Amoroso M, Masciullo V, Peschle C, Mancuso S. Interleukin-6 serum levels in patients with gynecological tumors. Int. J. Cancer. 1994;57:318-323.
[Scambia`95] Scambia G, Testa U, Benedetti-Panici P, Foti E, Martucci R, Gadducci A, Perillo A, Facchini V, Peschle C, Mancuso S. Prognostic significance of interleukin-6 serum levels in patients with ovarian cancer. Br. J. Cancer. 1995;71:354-356.
[Scarabelli`95] Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival Gynecol Oncol 1995;56:328-227.
[Scharf`02] Scharf A, Günter HH, S Sohn. Screening auf Ovarialkarzinom. Der Gynäkologe 2002;35:537-547.
[Schelling`01] Schelling M, de Waal JC. Präoperative Diagnostik, Diagnosesicherung. In Kuhn: Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München 2001;14-15.
[Scheuermann`97] Scheuermann W, Rensing K, Schmid H, Wallwiener D, Bastert G. Mortalität an bösartigen Brust- und Genitaltumoren bei Frauen in der Bundesrepublik Deutschland von 1970-1994. Geburtsh. U. Frauenheilk. 1997;57:423-428.
[Schiffenbauer`97] Schiffenbauer YS, Abramovitch R, Meir G, Nevo N, Holzinger M, Itin A, Keshet E, Neeman M. Loss of ovarian function promotes angiogenesis in human ovarian carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13203-13208.
[Schilder`03] Schilder et al Phase II trial of gefitinib in patients with recurrent ovarian or primary peritoneal cancer. Gynecology Oncology Group 170c. ASCO 2003;Abstract #1814.
[Schildkraut`00] Schildkraut JM, Halabi S, Bastos E, Marchbanks PA, McDonald JA, Berchuck A. Prognostic Factors in Early-Onset Epithelial Ovarian Cancer: A Population-Based Study. Obstet Gynecol 2000;95:119-127.
[Schmalfeldt`01] Schmalfeldt B, Prechtel D, Harting K, Spathe K, Rutke S, Konik E, Fridman R, Berger U, Schmitt M, Kuhn W, Lengyel E. Increased expression of matrix metalloproteinases (MMP)-2, MMP-9, and the urokinase-type plasminogen activator is associated with progression from benign to advanced ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2001 Aug;7(8):2396-2404.
[Schmider`00] Schmider A, Gee C, Friedmann W, Lukas JJ, Press MF, Lichtenegger W, Reles A. P21 (WAF1/CIP1) protein expression is associated with prolonged survival but not with p53 expression in epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2000 May;77(2):237-242.
[Schneider`97] Schneider D, Halperin R, Langer R, Bukovsky I, Herman A. Peritoneal Fluid Lactate Dehydrogenase in Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 1997;66:339-404.

[Schneider`98] Schneider D, Halperin R, Halperin D, Bukovsky I, Hadas E. Prediction of the survival of patients with advanced ovarian cancer according to a risk model based on a scoring system. Eur J Gynaecol Oncol 1998;19:547-552.
[Schönborn`96] Schönborn I, Minguillon C, Reles ., Bartel U, Lichtenegger W. Die Bedeutung der PCNA-Proliferationsfraktion fur die Prognose des Ovarialkarzinoms. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1996;56:357-364.
[Schondorf`97] Schondorf T, Engel H, Lindemann C, Kolhagen H, von-Rucker, AA, Mallmann P. Cellular characteristics of peripheral blood lymphocytes and tumour-infiltrating lymphocytes in patients with gynaecological tumours. Cancer Immunol. Immunother. 1997;44:88-96.
[Schroder`94] Schroder W, Ruppert C, Bender HG. Concomitant measurements of interleukin-6 (IL-6) in serum and peritoneal fluid of patients with benign and malignant ovarian tumors. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1994;56:43-46.
[Schouten et al/03]Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. Am J Epidemiol. 2003 Mar 1;157(5):424-433.
[Schwartz`95] Schwartz PE, Chambers JT, Taylor KJ. Early detection and screening for ovarian cancer. J Cell Biochem 1995;Suppl 23:233-237.
[Scully`88] Scully RE, Silva E. Pathology of ovarian cancer. In Gersheson GM, McGuire WP (HRSG). Ovarian Cancer. Controversies in management. Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Madrid Melbourne San Francisco Tokio1988;425-444.
[Scully`99] Scully RE, Sobin LH. World Health Organisation (WHO). International histological classification of tumours. Histological typing of ovarian tumors. Springer Berlin Heidelberg 1999.
[Scully`02] Scully RE. Influence of origin of ovarian cancer on efficacy of screening. The Lancet 2002;355:1028–1029.
[Sehouli`98] Sehouli J, Horstkamp B, Schonborn I, Kettner H, Lichtenegger W. Prospective, randomised phase II trial: carboplatin and oral etoposide versus carboplatin and cyclophosphamide in the first-line treatment of ovarian cancer. 17th International Cancer congress 1998;1259-1263.
[Sehouli`00-1]Sehouli J, David M, Kaufmann B, Lichtenegger W. Unkonventionelle Methoden in der Krebsmedizin-Postoperative Nutzung durch Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen. Geburtsh Frauenheilk 2000;60:147-154.
[Sehouli`00-2] Sehouli J, Kopetsch OJ, Ricke J, Buchmann E, Stengel D, Riess H, Weidemann H, Schaper F, Freiesleben W, Lichtenegger W. Primary Mucinous Adenocarcinoma of the appendix: A rare entity in the differential diagnosis of ovarian cancer. Journal Obstet. Gynaecol. Res. 10/2000;26(5):333-339.
[Sehouli`01] Sehouli J, Stengel D, Hindenburg, Camara O, Porzsolt F, Lichtenegger W. Herausforderung Evidence-based Medicine: Sinn und Unsinn diagnostischer Tests in der Gynäkologie. Zentralblatt für Gynäkologie 2001;123:127-131.
[Sehouli`02-1]Sehouli J, Lichtenegger W, Hauptmann S, Dietel D. Therapie von Borderline-Tumoren des Ovars. Frauenarzt 2002;43(10):1202-1207.
[Sehouli`02-2]Sehouli J, Mustea A, Könsgen D, Katsares I, Lichtenegger W. Polymorphism of IL-1Receptor Antagonist Gene: Role in Cancer. Anticancer Research 2002;22:3421-3424.
[Sehouli`02-3]Sehouli J, Stengel D, Elling D, Ortmann O, Blohmer J, Riess H, Lichtenegger W. First-line chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin for advanced ovarian cancer: a phase I study. Ovarian Cancer Study Group of the Nordostdeutsche Gesellschaft fur Gynakologische Onkologie (NOGGO). Gynecol Oncol. 2002 May;85(2):321-326.
[Sehouli`02-4]Sehouli J, Stengel D, Drzewiecki K et al Weekly taxol (T) and paclitaxel (P) as first-line therapy in advanced ovarian cancer (AOC): a phase II Study. 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 811.

[Sehouli`02-5]Sehouli J, Stengel D, Oskay G, Camara O, Hindenburg HJ, Klare P, Blohmer J, Heinrich G, Elling D, Ledwon P, Lichtenegger W. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy. Ann Oncol. 11/2002;13(11):1749-1755.
[Sehouli´02-6]Sehouli J, Stengel D, David M, Alexandre M, Oskay G, Könsgen D, Katsares I, Lichtenegger W. Use of unconventional cancer treatments (UCT) among patients with gynaecologic malignancies in Angola. Journal of Clinical Research and Clinical Oncology 2002;128(Suppl) Abstract #P:595.
[Sehouli´03-1]Sehouli J, Akdogan Z, Heinze T, Könsgen D, Stengel D, Mustea A, Lichtenegger W. Preoperative Determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the Discrimination between Benign and Malignant Pelvic Tumor Mass: A Prospective Study. Anticancer Research 2003 Mar-Apr;23(2A):1115-1118.
[Sehouli´03-2]Sehouli J, Könsgen D, Nimpsch R, Oskay G, Stengel D, Oertel J, Lichtenegger W, Mustea A. Detection of Epithelial Carcinoma Cells in the Blood of Patients with Gynaecological Malignancies. Anticancer Research 2003 Mar-Apr;23(2A):1093-1097.
[Sehouli`03-3]Sehouli J, Drescher F, Mustea A, Nehmzow M, Friedmann W, Kühn W, Elling D, Klare P, Lichtenegger W. Stellenwert der systemischen Chemotherapie beim Granulosazelltumor des Ovars: Eine Langzeitanalyse von 25 Patientinnen. Geburtsh Frauenheilk 2003;529-537.
[Sehouli`03-4]Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W. "IMO" - Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer Zentralbl Gynakol. 2003 Mar-Apr;125(3-4):129-135.
[Sehouli`03-5]Sehouli J, Könsgen D, Steinmüller K, Lichtenegger W. Management des Ovarialkarzinoms im Jahr 2010 - Ergebnisse einer Umfrage an 100 Patientinnen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2003;63:230-234.
[Sehouli´03-6]Sehouli J, Mustea A, Koensgen D, Chen FC, Lichtenegger W. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with increased risk of epithelial ovarian cancer. Ann Oncol. 2003 Oct;14(10):1501-1504.
[Sehouli`03-7]Sehouli J, Lichtenegger W. Kommentar zur Publikation: International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Gyn 2003;(8):196-197.
[Sehouli`03-8]Sehouli J, Mustea A, Koensgen D, Lichtenegger W. Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism in Epithelial Ovarian Cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2003 Nov.;12(11 pt 1):1205-1208.
[Sehouli`03-9]Sehouli J, Könsgen D, Klapp C, Walle U, Katsares I, Oskay G, Mustea A, Bühling K, Lichtenegger W. Lebensqualität in der gynäkologischen Onkologie. Geburtsh Frauenheilk 2003;63:752–757.
[Sehouli´03-10] Sehouli J, Mustea A, Könsgen D, Stengel D, Sofroni D, Lichtenegger W. Interleukin 1 Receptor Antagonist (IL-1RA) Polymorphism in Women with Cervical Cancer. Anticancer Research 2003 Mar-Apr.;23(2A):1099-1102.
[Sehouli´03-11] Sehouli J. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnostik des Ovarialkarzinoms. Journal Onkologie, 01/2003;4-6.
[Sehouli´03-12] Sehouli J, Lichtenegger W. Kommentar zur Publikation: International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Gyn 2003;(8):196-197.
[Sehouli`04-1]Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling² D, Friedmann M, Kühn W, Nehmzow M, Opri F, Klare P, Lichtenegger W. Year Follow Up Data of 65 Patients With Granulosa Cell Tumor Of The Ovary. Anticancer Recearch, in press;2004.
[Sehouli`04-2]Sehouli J, Oskay G, Stengel D et al Phase I Trial of Topotecan in Combination with Gemcitabine in the Treatment of Patients with Recurrent Ovarian Cancer after Failure of First-line Chemotherapy with Paclitaxel and Platinum. International Journal for Cancer Research and Treatment 2004 Feb;27(1):58-64.

[Sehouli´04-3]Sehouli J, Kostromitskaia J, Stengel D, du Bois A. The physician's view of reasons of non-participating in clinical trials of ovarian cancer – Results of a prospective AGO-NOGGO-study in Germany 2003. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2004;130 PO594:127.
[Sevelda`85] Sevelda P, Salzer H, Gitsch E, Karrer K. Results of the 1st Austrian ovarian cancer study: prospective randomized comparison of a new sequential chemotherapy with 2 standard regimens in 150 stage III and IV patients] Onkologie. 1985 Dec;8(6):388-391.
[Sevelda`90] Sevelda P, Vavra N, Schemper M et al Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. Cancer 1990;65:2349-2352.
[Shen-Gunther´02] Shen-Gunther J, Mannel RS.Ascites as a predictor of ovarian malignancy. Gynecol Oncol. 2002 Oct;87(1):77-83.
[Shepherd`89] Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. Br J Obstet Gynaecol 1989;96(8):889-892.
[Shimizu`98] Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: Testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. Cancer 1998;82:893–901.
[Shirey`85] Shirey DR, Kavanagh JJ Jr, Gershenson DM et al Tamoxifen therapy of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1985;66:575.
[Shu`89] Shu XO, Gao YT, Yuan JM, Ziegler RG, Brinton LA. Dietary factors and epithelial ovarian cancer. Br J Cancer. 1989 Jan;59(1):92-96.
[Shushan`96] Shushan A, Elchalal U, Paltiel O, Peretz T, Iscovich J, Schenker J. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. Fertil Steril 1996;65:13-18.
[Silverberg`89] Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma (Review). Current Topics Pathol 1989;78:85-109.
[Simojoki`99] Simojoki M, Santala M, Vuopala S, Kauppila A. The prognostic value of peritoneal cytology in ovarian cancer. Eur J Gynecol Oncol 1999;20(5-6):357-360.
[Slevin`87] Slevin ML, Harvey VJ, Alberts DS, Surwit EA et al Tamoxifen therapy in recurrent eoithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1987;27:208.
[Slevin´89] SlevinML, Clark PJ, Joel SP et al A randomised trial to evaluate the effect of schedule on the activity of etoposide in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1989;7:1333-1340.
[Sliutz`96] Sliutz G. Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom. Wien-Med-Wochenschr. 1996;146:14-17.
[Slotman`90] Slotman BJ. Rationale for the use of endocrine therapy in ovarian cancer. Thesis Publisher, Amsterdam 1990.
[Slovin`98] Slovin SF, Scher HI. Detectable tumor cells in the blood and bone marrow; smoke or fire? Cancer 1998 August 1;3(83):394-398.
[Smith`93] Smith DR, Kunkel SL, Standiford TJ, et al The production of interleukin 1 receptor antagonist by human bronchogenic carcinoma. Am J Pathol 1993;143:794-803.
[Smyth`85] Smyth RD, Pfeffer M, Scalzo A et al: Bioavailibilty and pharmacocinetics of etoposide (VP-16). Semin Oncol 1985;(Suppl 2) 12.48-51.
[Sonmezer`04] Sonmezer M, Gungor M, Ensari A, Ortac F. Prognostic significance of tumor angiogenesis in epithelial ovarian cancer: In association with transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor. Int J Gynecol Cancer. 2004 Jan-Feb;14(1):82-88.
[Sowter`97] Sowter HM, Corps AN, Evans AL, Clark DE, Charnock-Jones DS, Smith SK. Expression and localization of the vascular endothelial growth factor family in ovarian epithelial tumors. Lab Invest. 1997 Dec;77(6):607-614.

[Stadel`75] Stadel BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1975;123:772–774.
[Stewart`00] Stewart DE, Wong F, Cheung AM et al Information needs and ecisional preferences among women with ovarian cancer. Gynecol Oncol 2000;77 (3):357-361.
[Stiff`00] Stiff PJ, Veum-Stone J, Lazarus HM, Ayash L, Edwards JR, Keating A, Klein JP, Oblon DJ, Shea TC, Thome S, Horowitz MM. High-dose chemotherapy and autologous stemm-cell transplantation for ovarian cancer: an autologous blood and marrow transplant registry report. Ann Intern Med 2000;133:504-515.
[Stimpfl`99] Stimpfl M, Schmid BC, Obermair A, Tong D, Schiebel I, Gitsch G, Leodolter S, Zeillinger R. Comparison of flow cytometry and RT-PCR for the detection of ovarian cancer cells in peripheral blood. Oncol Res. 1999;11(8):367-373.
[Sun`02] Sun CC, Bodurka DC, Donato et al Patients preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time ? Gynecol Oncol 2002;87(1):118-128.
[SEER´04] Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). National Cancer Institute (NCI).
[Takano`02] Takano H, Okamoto A, Fukushima K, Ochiai K, Tanaka T. Low specificity of cytokeratin 19 mRNA expression in the peripheral blood cells from patients with ovarian tumors. Oncol Rep. 2000 Sep-Oct;7(5):1023-1025.
[Tattersall`02] Tattersall M. Ovarian cancer chemotherapy: carboplatin as standard. Lancet 2002;360:500-501.
[Taylor`99] Taylor AE, Olver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell C. Observer error in grading performance status in cancer patients. Supportive Care in Cancer 1999;7:332-335.
[Tempany`98] Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of ovarian cancer in the peritoneum, lymphnodes and liver:comparison of imaging modalities - a report from the RDOG group. Radiology [Suppl] RSNA abstract book 1998;209:258.
[Tempfer`97] Tempfer C, Zeisler H, Sliutz G, Haeusler G, Hanzal E, Kainz C. Serum evaluation of interleukin 6 in ovarian cancer patients. Gynecol. Oncol. 1997;66:27-30.
[Tempfer`98] Tempfer C, Obermair A, Hefler L et al Vascular endothelial growth factor serum concentration in ovarian cancer. Obstet Gynecol 1998;92:360-363.
[Terry`03] Terry PD, Miller AB, Jones JG, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study. Eur J Cancer. 2003 May;39(8):1157-1164

[Testa`94] Testa JR, Getts LA, Salazar H, Liu Z, Handel LM, Godwin AK, Hamilton TC. Spontaneous transformation of rat ovarian surface epithelial cells results in well to poorly differentiated tumors with a parallel range of cytogenetic complexity. Cancer Res. 1994 May 15;54(10):2778-2784.
[Teufel`76] Teufel G, Pfleiderer A. Geburtshilfe Ifosfamide in comparison with cyclophosphamide in advanced ovarian carcinomas Frauenheilkd. 1976 Mar;36(3):274-279.
[Thelen`90] Thelen M, Leicher-Duber A, Schayan K, Schweden F. Bildgebende Diagnostik der Peritonealkarzinose. Fortschr Röntgenstr 1990;152:654-661.
[Thigpen`93] Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as prognostic factor in ovarian carcinoma. Cancer 1993;71:606-614.
[Thompson`88] Thompson MA, Adelson MD, Kaufaran LM, Marshall LD, Cable DA. Aromatization of testerone by epithelial tumor cells cultured from patients with ovarian carcinoma. Cancer Res 1988;48:6491-6497.

[Thomssen`02] Thomssen C, Meier W. Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom. Indikationen und Möglichkeiten. Der Onkologe 2002;8:1216-1221.
[Trimble`01] Trimble EL. Prospects for improving staging of ovarian cancers. Lancet 2001;357:159-160.
[Trimbos`03-1] Trimbos JB, Vergote I, Bolis G et al Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95(2):113-125.
[Trimbos`03-2] Trimbos JB, Parmar M, Vergote I et al International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95(2):105-112.
[Trope`00] Trope C, Kaern J, Hogberg T et al Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument.Ann Oncol. 2000;11(3):281-288.
[Tsuruchi`93] Tsuruchi N, Kamura T, Tsukamoto N, Akazawa K et al Relationship between Paraaortic Lymph Node Involvement and Intraperitoneal Spread in Patients with Ovarian Cancer-a multivariate Analysis. Gynecol Oncol 1993;49:51-55.
[UICC`97] UICC: TNM Classification of malignant tumors. Sobin LH, Wittekind C (eds). Wiley-Liss, New York 1997.
[Unfried´01] Unfried G, Tempfer C, Schneeberger C, Widmar B, Nagele F, Huber JC. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2001;75(4):683-687.
[Valter`99] Valter MM, Wiestler OD, Pietsche T, Pietsch T. Differential control of VEGF synthesis and secretion in human glioma cells by IL-1and EGF. Int J Dev Neurosci. 1999 Aug-Oct;17(5-6):565-577.
[van der Burg`88] van der Burg MEL, Lammes FB, Van Putten WLJ et al Ovarian cancer: the half-life of CA125 during induction chemotherapy. Gynecol Oncol 1988;30:307-312
[van der Burg`90] van der Burg MEL, Lammes FB, Verweij J et al The role of CA125 in the early diagnosis of progresive disease in ovarian cancer. Ann Oncol 1990;1:301-302.
[van der Burg`92] van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. CA 125 in ovarian cancer. Neth J Med. 1992 Feb;40(1-2):36-51.
[van der Burg`95] van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med. 1995 Mar 9;332(10):629-634.
[van der Burg`01] Burg van der ME. Advanced ovarian cancer. Curr-Treat-Options-Oncol. 2001 Apr;2(2):109-118.
[van der Zee`95] van der Zee AG, de Cuyper EM, Limburg PC, de-Bruijn HW, Hollema H, Bijzet J, Krans M, de Vries EG. Higher levels of interleukin-6 in cystic fluids from patients with malignant versus benign ovarian tumors correlate with decreased hemoglobin levels and increased platelet counts. Cancer. 1995;75:1004-1009.
[Van Le`91] Van Le L, Haskill S, Jaffe GJ and Fowler WC. Expression of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1991;42:161-164.
[van Nagell`00] van Nagell JR, De Priest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. Gyncol Oncol 2000;77:350-356.
[Vavra´89] Vavra N, Sevelda P, Dittrich CH et al Carboplatin/etoposide as first line and second line treatment in patients with ovarian cancer. Proceedings of the Second Meeting of the international Gynecologic Cancer Society, Toronto, Ontario, Canada, 1989 October 9.

[Vasey`02] Vasey PA. On behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group: Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). 38th ASCO Annual Meeting 2002;Abstract 804.
[Venn`95] Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. Lancet 1995;346:995-1000.
[Venn`99] Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. Lancet 1999;354:1586-1590.
[Vergote`87] Vergote IB, Bormer OP, Abeler VM. Evaluation of serum CA125 levels in the monitoring of ovarian cancer. Am J Obstet Ginecol 1987;157:88-92.
[Vergote`93] Vergote IB, Kaern J, Abeler V et al Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian cancer: Importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. Am J Obstet Gynecol 1993;169:40-52.
[Vergote`01] Vergote IB, De Brabanter J, Fyles A. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet. 2001 Jan 20;357(9251):176-182.
[Verheijen`85] Verheijen RH, Beex L, Wagener DJ, Kenemans P. Cis-platin in combination with low dose adriamycin and cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 1985;6(2):116-120.
[Vessey`95] Vessey M, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives-findings in a large cohort study. Br J Cancer 1995;71:1340-1342.
[Wagner`01] Wagner U, Blohmer JU, Lück HJ. Medikamentöse Rezidivtherapie, Der Gynäkologe 2001;34:1020-1023.
[Walkey´88] Walkey MM, Friedman AC, Sohotra P, Radecki PD. CT manifestations of peritoneal carcinomatosis. Am J Roentgenol 1988;150:1035-1041.
[Wallberg´00] Wallberg B, Michelson H, Nystedt M et al Information needs and preferences for participation in treatment decisions among Swedish breast cancer patients. ActaOncol 2000;39:467-476.
[Walter`99] Walter AJ, Magrina JF. Contralateral pelvic and aortic lymph node metastasis in clinical stage I epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology 1999;74:128-129.
[Watson`90] Watson JM, Sensintaffar JL, Berek JS, Martinez-Maza O. Constitutive production of interleukin 6 by ovarian cancer cell lines and by primary ovarian tumor cultures. Cancer Res. 1990;50:6959-6965.
[Watson`93] Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer 1993;71:677-685.
[Watson`95] Watson JM, Lofquist AK, Rinehart CA, Olsen JC, Makarov SS, Kaufman DG, Haskill JS. The intracellular IL-1receptor antagonist alters IL-1-inducible gene expression without blocking exogenous signaling by IL-1beta. J. Immunol. 1995;155:4467-4475.
[Weblus`04] Weblus A, Fischer A, Klapp C, Sehouli J, Lichtenegger W. Wertigkeit funktioneller Musik während der zytostatischen Therapie-Eine prospektive Phase I/II Studie. Zentralbl Gynakol 2004;126(56) Abstract P21.
[Weidemann`03] Weidemann H, Hieronimus-Reichel A, Sehouli J, Platz KP, Buchmann E, Heider B, Lichtenegger W 2, Loening SA 3, Neuhaus P. Multivisceral Surgery for Advanced Gynaecological Malignancies. European Surgery 2003;35(2):102–105.
[Weiss`77] Weiss N, Homunchuk T, Young JJ. Incidence of the histologic types of ovarian cancer: the third National Cancer Survey. 1969-71. Gynecol Oncol 1977;5:161-167.
[Weiss`78] Weiss N, Peterson A. Racial variation in the incidence of ovarian cancer in the United States. Am J Epidemiol 1978;107:91-95.

[West`97] West RJ, Zweig SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. Eur J Gynaecol Oncol 1997;18:343-348.
[Whittemore`92] Whittemore AS, Harris R, Itnyre J et al Characteristics relating toovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Am J Epidemiol 1992;136:1184-1203.
[Wittekind`01] Wittekind Ch et al (eds) (International Union Against Cancer [UICC]) TNM supplement: a commentary on uniform use. (2nd edition) Geneva, Wiley-Liss 2001.
[Williams`01] Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD001034.
[Wimalasena`91] Wimalasena J, Neehan D, Cavallo C. Human epithelial ovarian cancer cell steroid secretion and its control by gonadotropins. Gynecologic Oncology 1991;41:56-63.
[Wong Te Fong`01] Wong Te Fong LF, Siddiqui GK, Rolfe KJ et al Angiogenesis in primary epithelial ovarian carzinomas. Br. J. Obstet Gynaecology 2001;108:555.
[Wong`03] Wong C, Wellman TL, Lounsbury KM. VEGF and HIF-1alpha expression are increased in advanced stages of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2003 Dec;91(3):513-517.
[Wu`86] Wu PC, Qu JY, Lang JH. Lymph node metastasis of ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1986;155:1103–1108.
[Wu`89] Wu PC, Lang JH, Huang RL, Qu JY, Wang H, Tang MY et al Lymph node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1989 Mar;3(1):143-155.
[Yancik`86] Yancik R, Gloeckler RL, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results program data. Amer J Obstet Gyn 1986;154:639.
[Yeh`98] Yeh KH, Chen YC, Yeh SH, Chen CP, Lin JT, Cheng AL Detection of circulating cancer cells by nested reverse transcription-polymerase chain reaction of cytokeratin- (K19)--possible clinical significance in advanced gastric cancer. Anticancer Res. 1998 Mar-Apr;18(2B):1283-1286.
[Yokoyama`03] Yokoyama Y, Charnock-Jones DS, Licence D et al Vascular endothelial growth factor-D is an independent prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. Br J Cancer. 2003 Jan 27;88(2):237-244.
[Young`03] Young RH. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin--a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2003 Dec 1;21(23):4350-4355.
[Young`94] Young RH, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell and other ovarian tumors with endocrine, paraendorine, and neoplastic manifestations. In: Kurmann RJ ed. Blaustein. Pathology of the Female Genital Tract. Springer 1994:783-847.
[Zang`02] Zang R, Zhang Z, Cai S. Clinical significance of secondary cytoreductive surgery for recurrent advanced ovarian cancer. Zhonghua-Zhong-Liu-Za-Zhi. 2002 Mar;24(2):194-196.
[Zeimet`98] Zeimet A G et al Ascitic Interleucin-12 is an independent prognostic factor in ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology 1998;16(5):1861-1868.
[Zhang`04] Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Cigarette smoking and increased risk of mucinous epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol. 2004 Jan 15;159(2):133-139.
[Zheng`00] Zheng W, Lu JJ, Luo F, Zheng Y, Feng Y, Felix JC, Lauchlan SC, Pike MC. Ovarian epithelial tumor growth promotion by follicle-stimulating hormone and inhibition of the effect by luteinizing hormone. Gynecol Oncol. 2000 Jan;76(1):80-88.

[Zhong`98] Zhong XY, Kaul S, Eichler A, Bastert G: Low Specificity of MUC1 as a Marker to Detect Epithelial Cancer Dissemination in Human Bone Marrow and Blood. Clin. Lab. 1998;44:971-978.

7 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Lichtenegger für die Überlassung des Themas und für seine uneingeschränkte Förderung.
Insbesondere bin ich sehr stolz und dankbar, dass ich mich unter seiner Leitung und Führung auf dem Gebiet der Gynäkologischen Onkologie in dieser Form entwickeln konnte. Besonders die vielen Gespräche und die konsequente Lösungssuche habe ich sehr schätzen gelernt.
Danke für Ihre Funktion als Lehrer und Mentor!

Allen Patientinnen danke ich von Herzen, dass sie an den verschiedenen Studienprojekten mit sehr grossem persönlichem Einsatz teilgenommen haben und wir somit von ihren wichtigen Erfahrungen lernen konnten.

Ausserdem möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitabeitern der Frauenklinik ganz herzlich für Ihre Unterstützung danken.

Die Durchführung von interdisziplinären Projekten ist besonders effektiv und wichtig, dafür danke ich den Kolleginnen und Kollegen der Nachbardisziplinen, wie Radiologie, Chirurgie, Onkologie und Pathologie.

Meiner Arbeitsgruppe habe ich selbstredend besonderen Dank auszusprechen, und bin wirklich stolz und glücklich, Teil ein derartiges Teams zu sein.
Namentlich danke ich daher Dominique Könsgen, Alexander Mustea und Gülten Oskay-Özcelik, Ionna Katsares und dem ganzen Studienteam „Ovarialkarzinom“ für ihren Enthusiasmus und ihrer unvergleichbaren Lojalität. Besonders wertvoll für mich sind unsere unzähligen Diskussionen zu wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Themen.

Sehr herzlich möchte ich in diesem Zusammenhang auch Herrn Dipl.phys. J. Pachaly für seine exzellenten statistischen Auswertungen und Beratungen der unzähligen Projekte.

Großer Dank gilt den von mir betreuten Doktorandinnen und Doktoranden, die mit grosser und anhaltender Begeisterung den wissenschaftlichen Fragestellungen nachgegangen sind und mir stets neue wichtige Impulse für neue Ideen gaben.
Meinen Eltern und meinen Geschwistern möchte ich für ihre selbstlose Unterstützung danken.

Ohne den Dank an die bereits erwähnten Personen schmälern zu wollen gilt der größte Dank überhaupt, meiner Frau Britta. Erst ihre ausstrahlende Ruhe, Sicherheit und Inspiration geben mir die Kraft und Energie für meine akademischen und nicht-akademischen Leistungen.
Mit Sara, unserer wunderbaren Tochter, haben wir, trotz angestrebter Habilitation, bereits die höchste aller Auszeichnungen erhalten.

Dafür und für Alles tausend und ein Mal mehr: Danke!

8 Eidestattliche Erklärung

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

8. April 2004	J. Sehouli
.....	.....
Datum	Unterschrift